# PRISE EN CHARGE
# DU DIABETE DE TYPE 2

## Consensus d'experts alsaciens
## Situation au 16/12/2009

# Consensus d'experts alsaciens sur la prise en charge du diabète de type 2

- **Justification et mode d'emploi**
- **Les règles de base**
- **Quelle stratégie pour quel objectif ?**

# Justification et mode d'emploi

## Justification

- Données épidémiologiques
  - ➢ Prévalence et incidence
  - ➢ Spécificité alsacienne
    - - Obésité
    - - Risque cardiovasculaire
    - - Risque rénal
  - ➢ Discordance entre RECOS 2006 et actualités scientifiques et pharmaceutiques 2008/2009

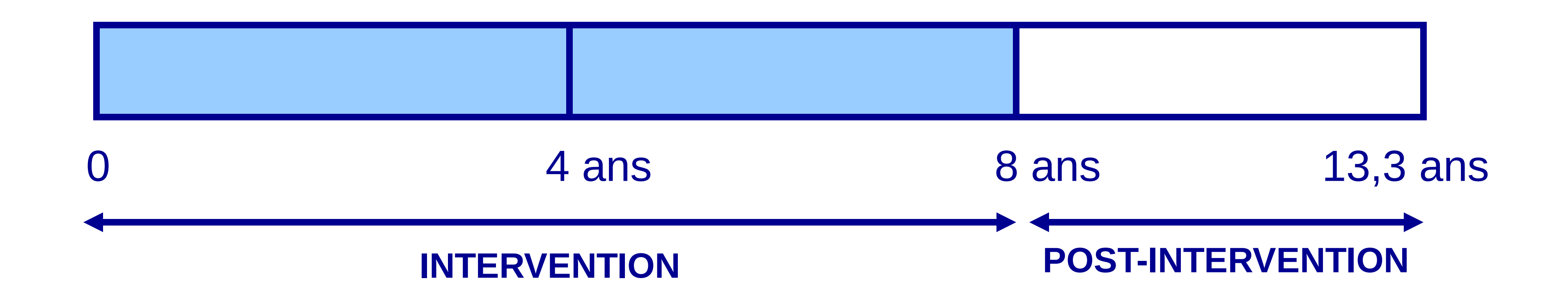
# Informations scientifiques et pharmaceutiques 2008-2009

## Justification

- **Les incrétines, nouvelle classe thérapeutique**
- **Les informations scientifiques**
  - ➢ **Meta-analyses**
  - ➢ **Extension des « vieilles études » UKPDS et STENO**
  - ➢ **Etudes d'interventions agressives**
    **ACCORD – ADVANCE - VADIT**

# STENO II : Méthodologie généralisée

ADVANCE




2 groupes (selon recos)

- *Conventionnel : de l'époque*
- *Intensif : aujourd'hui*

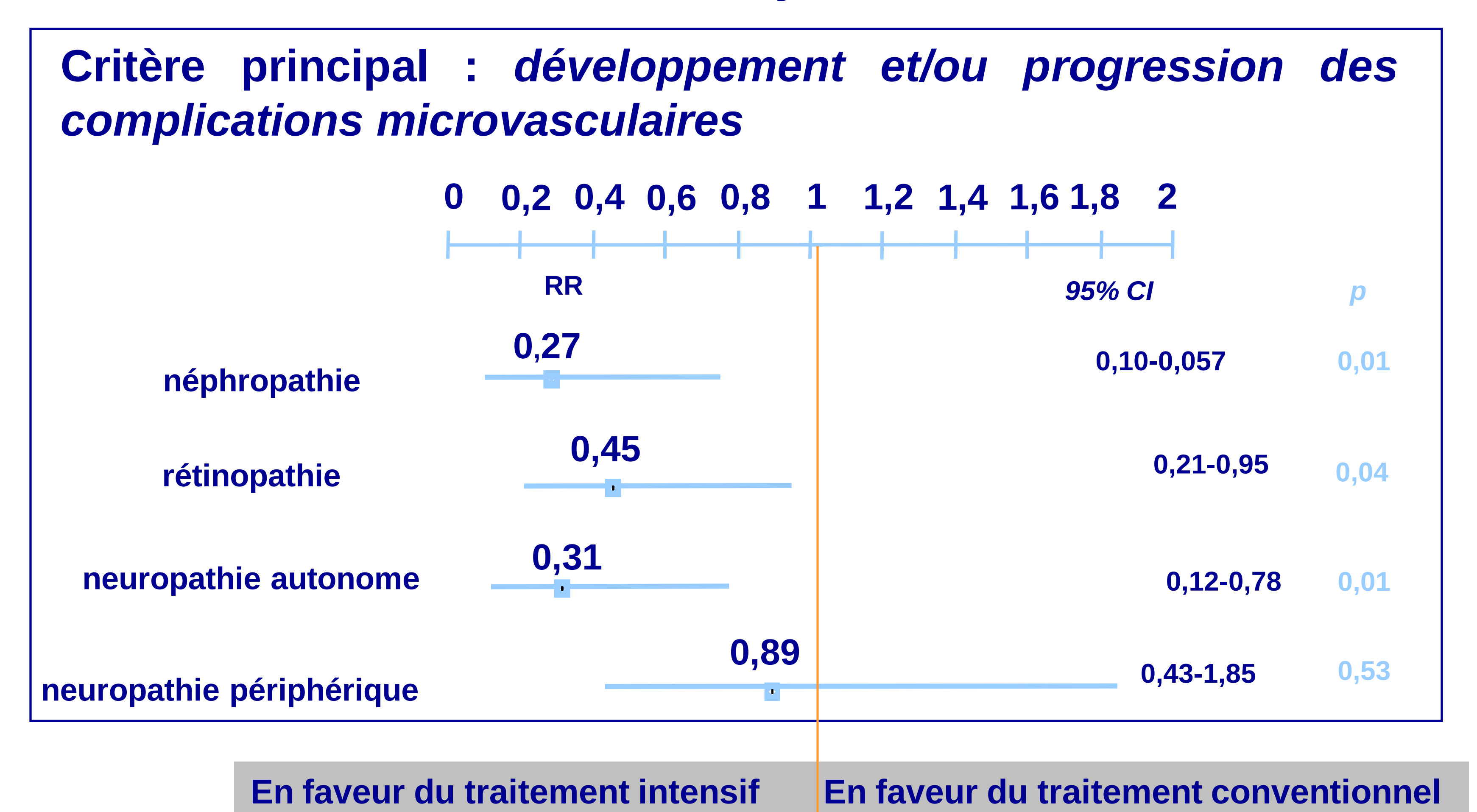
EDUCATION THERAPEUTIQUE

N. Engl. J. Med. 2008, 358, 580-591

# Diabète et risque cardiovasculaire

ADVANCE

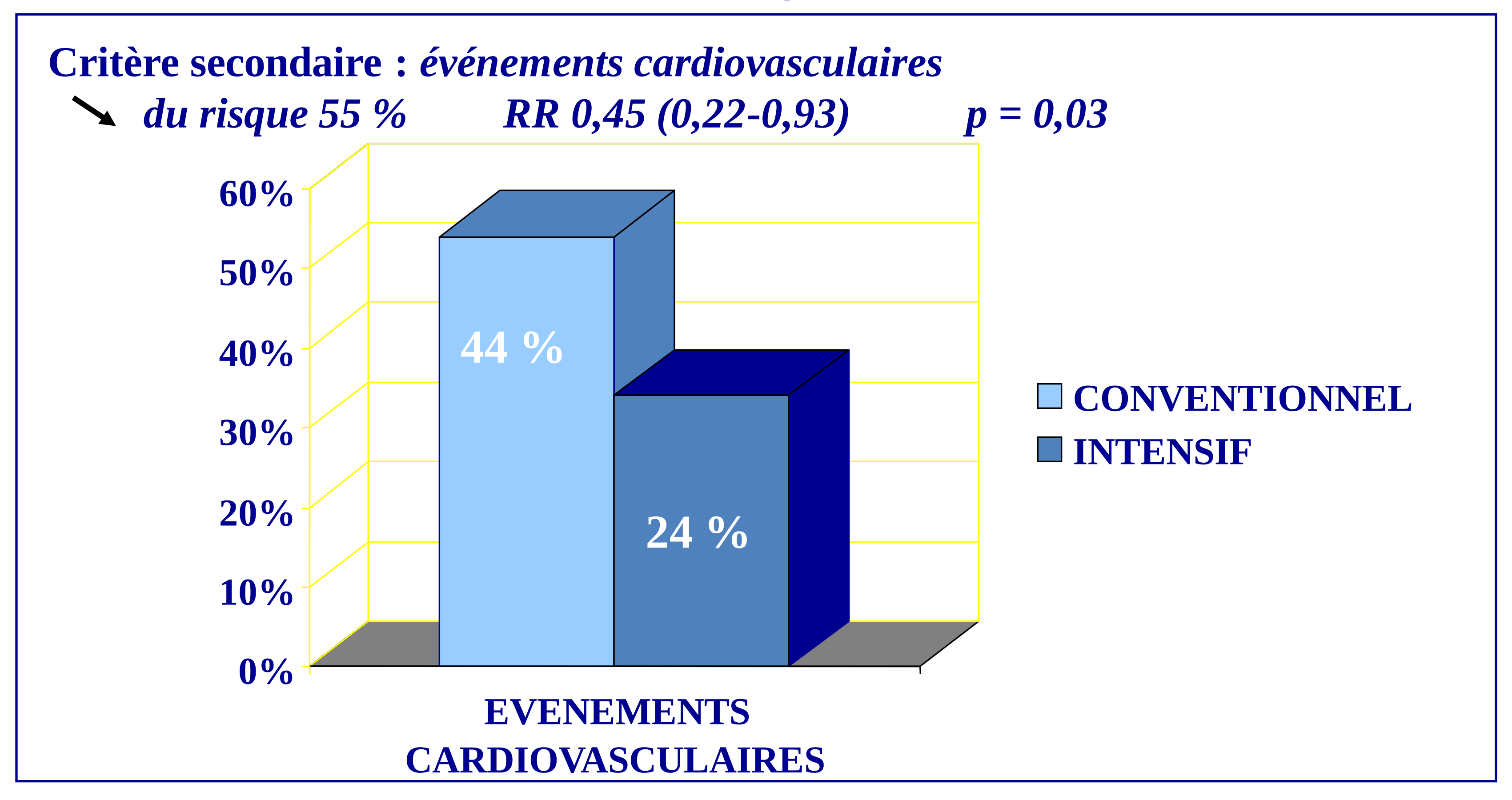
## STENO 2 : Analyse à 4 ans



# Diabète et risque cardiovasculaire

ADVANCE

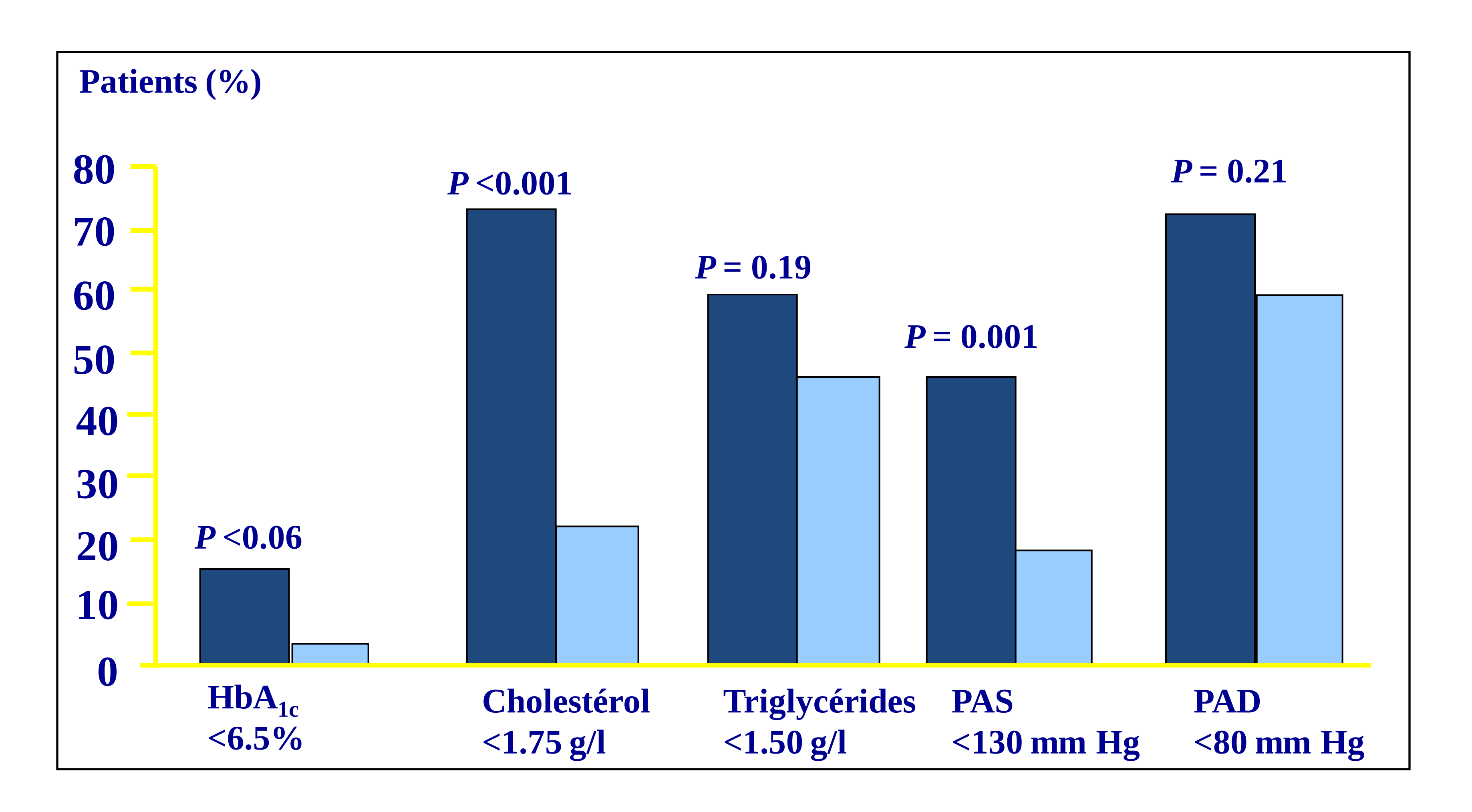
## Steno 2 : Analyse à 4 ans



# Diabète et risque cardiovasculaire

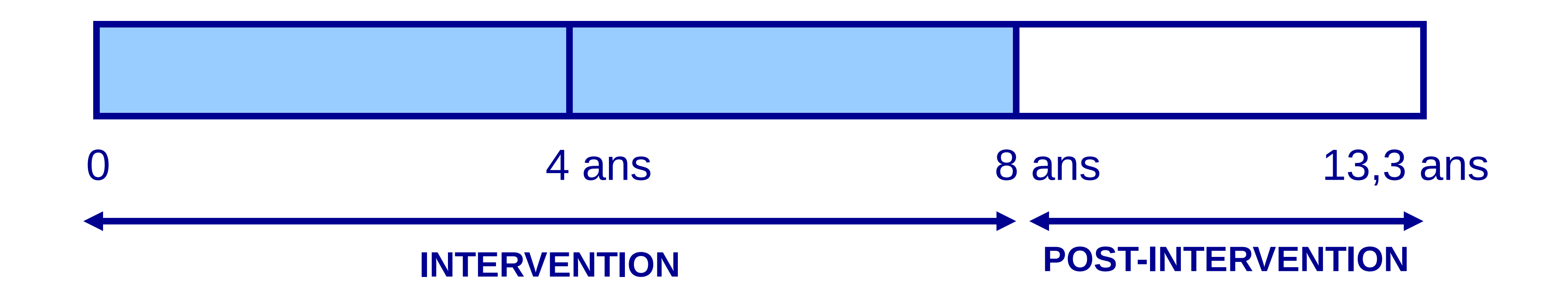
ADVANCE

## Steno 2 : Pourcentage de patients ayant atteint les objectifs



# STENO II : Méthodologie généralisée

ADVANCE




2 groupes (selon recos)

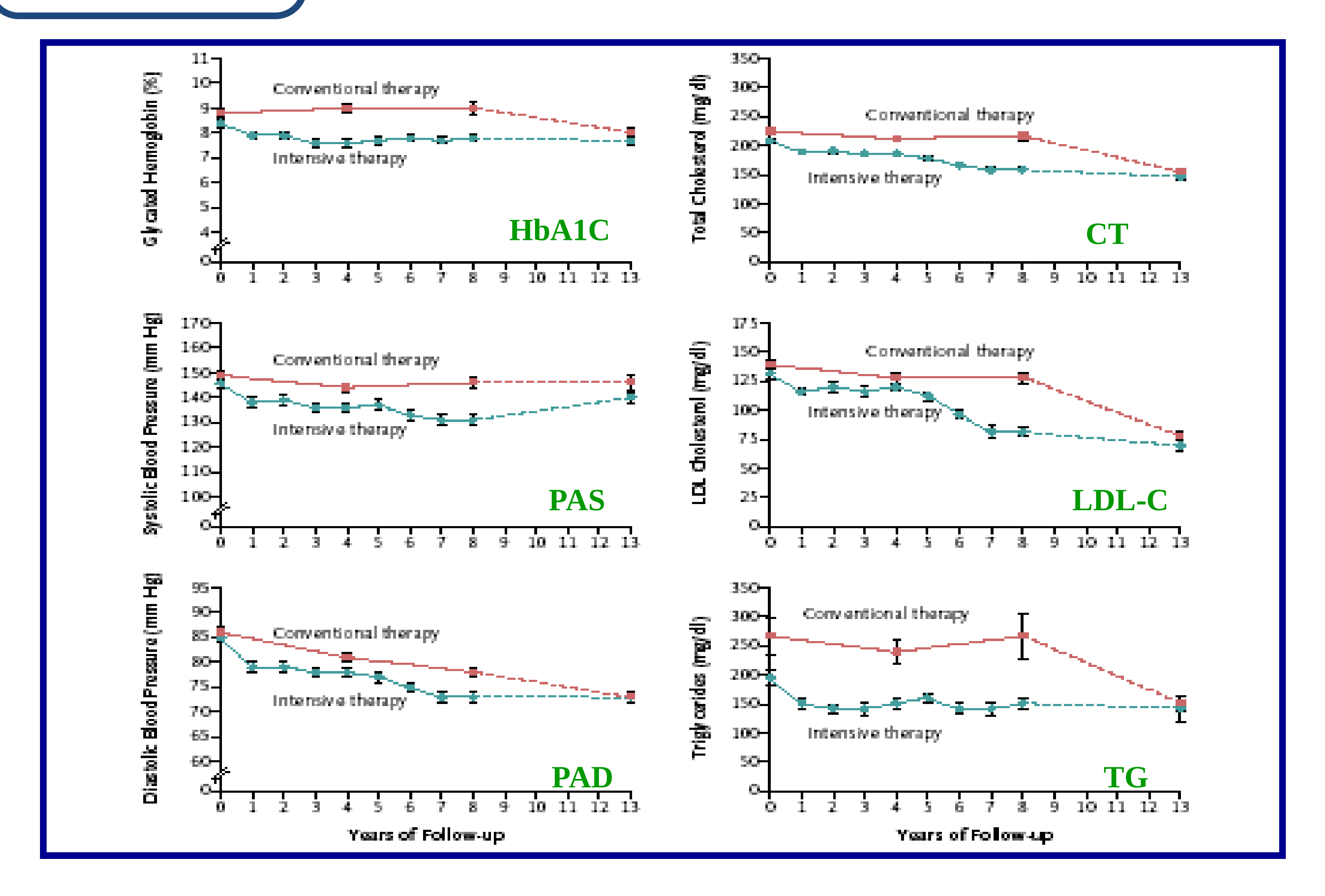
- *Conventionnel : de l'époque*
- *Intensif : aujourd'hui*

EDUCATION THERAPEUTIQUE

N. Engl. J. Med. 2008, 358, 580-591

# STENO II :
# Evolution des facteurs de risque cardiovasculaire

ADVANCE



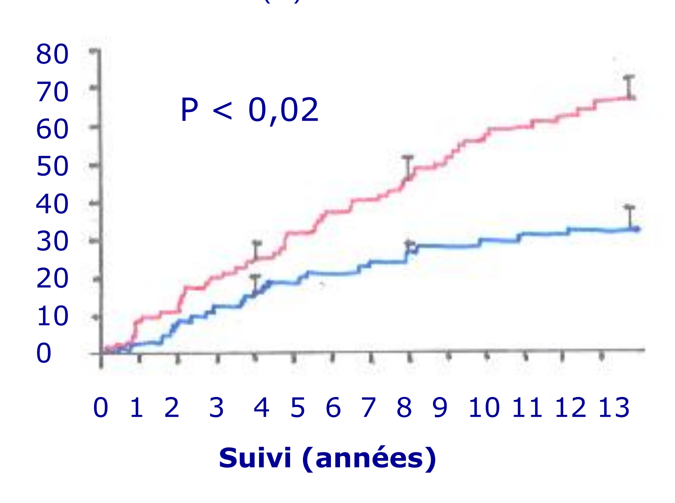

N. Engl. J. Med. 2008, 358, 580-591

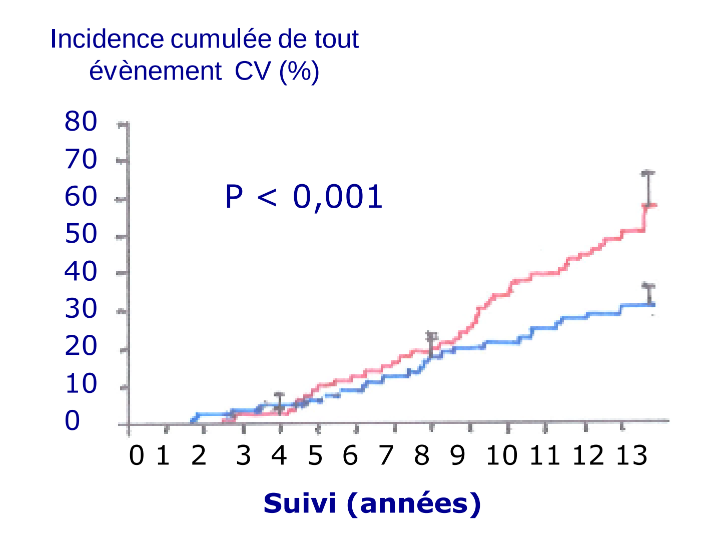
# Réduction significative de la mortalité toutes causes et des événements CV

**ADVANCE**

Traitement intensif

Traitement standard




**Décès toutes causes:**

- 24 décès (30 %) dans le groupe intensif
- 40 (50 %) dans le groupe standard

➢ **Réduction du risque absolu de décès de 20 %**

➢ **Réduction du risque absolu d’événement CV de 29 %**

Gaede P et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008; 358: 580-91

# Résultats plus mitigés des interventions comportementales

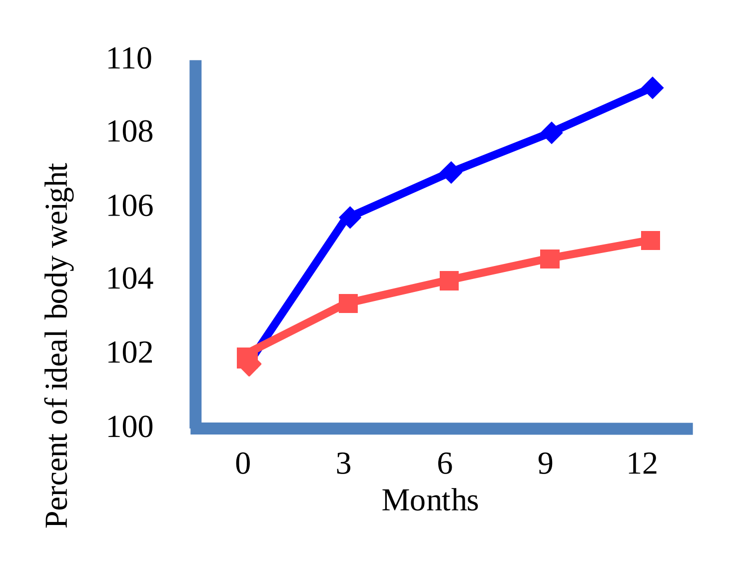
## ADVANCE

| | BASELINE | | INTERVENTION | | POST-INTERVENTION | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Convent. | Intensif | Convent. | Intensif | Convent. | Intensif |
| BMI (Kg/m2) H | 30,3 ± 5,3 | 29,3 ± 3,6 | 30,8 ± 5,6 | 30,0 ± 4,3 | 30,2 ± 5,7 | 31,1 ± 4,6 |
| F | 28,9 ± 3,8 | 31,1 ± 4,5 | 30,0 ± 4,4 | 33,8 ± 6,8 | 33,4 ± 4,3 | 34,7 ± 7,0 |
| TT (cm) H | 107 ± 14 | 105 ± 10 | 112 ± 14 | 108 ± 10 | 110 ± 17 | 112 ± 11 |
| F | 101 ± 13 | 100 ± 14 | 107 ± 11 | 108 ± 14 | 115 ± 10 | 112 ± 13,1 |
| TA (mmHg) S | 146 ± 19 | 146 ± 11 | 146 ± 18 | 131 ± 13 | 146 ± 18 | 140 ± 14 |
| D | 86 ± 11 | 85 ± 10 | 78 ± 10 | 73 ± 11 | 73 ± 7 | 74 ± 8 |
| Fumeurs (%) | 35 | 40 | 27 | 31 | 18 | 22 |
| Apports caloriques | 2 137 | 2 257 | 2 111 | 2 213 | 1 944 | 2 148 |
| % AG insaturés | 17,4 ± 4,0 | 17,5 ± 3,4 | 12,7 ± 3,7 | 10,6 ± 3,1 | 12,8 ± 3,3 | 12,1 ± 3,4 |
| Exercice physique (mn) | 105 | 120 | 90 | 144 | 60 | 120 |

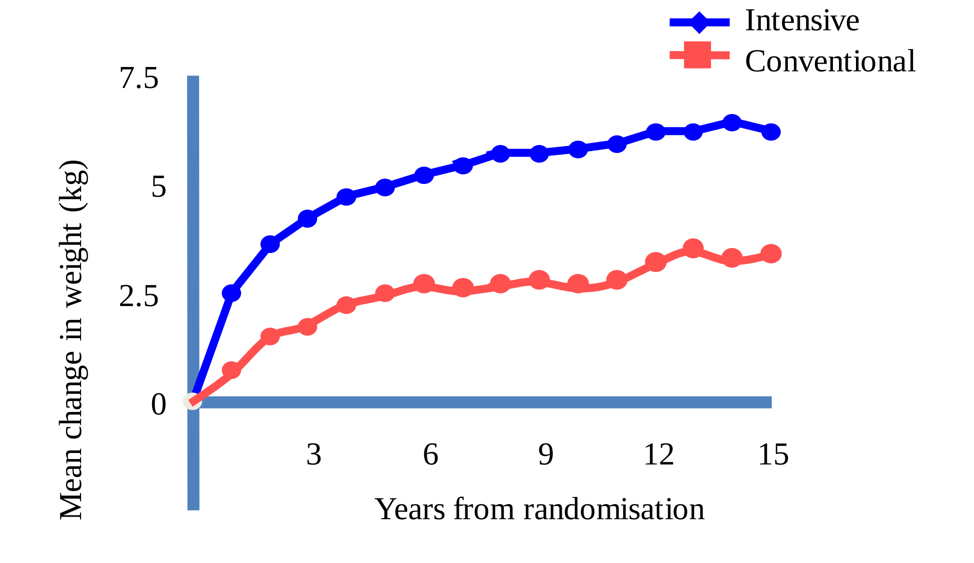
# Weight gain in diabetes
# The DCCT and UKPDS studies

**ADVANCE**

– **Insulin-associated weight gain seems to be cumulative**




DCCT. *Diabetes Care* 1988;11:567–73




UKPDS 33. *Lancet* 1998;352(9131):837–53

- **What is the longer term effect of insulin detemir on weight ?**
- **Can insulin detemir help sustain limited weight gain ?**

# Les médicaments de l'hyperglycémie

| ETUDES DE MORBI-MORTALITE (analyse de la survenue d'événements) | RECOMMANDATIONS ACTUELLES (ANAES-HAS, ADA-EASD, IDF) |
| --- | --- |

- **L'insuline**
- **La metformine**
- **Les sulfamides hypoglycémiants (insulinosécréteurs)**
- **Les glitazones**

# ADO et poids

| | |
|---|---|
| Metformine | 0 |
| Sulfamides | + |
| Glitazones | +++ |
| Insulines | ++ |

**Faut-il prendre du poids pour contrôler sa glycémie ?**

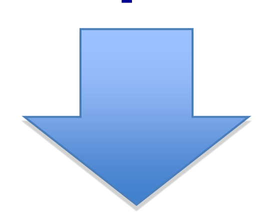
# Informations scientifiques et pharmaceutiques 2008-2009

## Justification

- Les incrétines, nouvelle classe thérapeutique
- Les informations scientifiques
  - Meta-analyses
  - Extension des « vieilles études » UKPDS et STENO
  - Etudes d'interventions agressives
    ACCORD – ADVANCE - VADIT

ACCORD, VADT, ADVANCE

**3 études prospectives**



**un objectif principal commun** *(déterminer les bénéfices d'une prise en charge intensive sur l'incidence des complications micro et macrovasculaires)* **mais des moyens différents**

# Populations à haut risque CV

**ADVANCE**

| | Caractéristiques à l'inclusion | | |
|---|---|---|---|
| | **ACCORD** | **VADT** | **ADVANCE** |
| **Nombre de patients randomisés** (hommes) | **10.251** (62 %) | **1.791** (97 %) | **11.140** (58 %) |
| Âge moyen (ans) | 62,2 | 60 | 66 |
| **Taux d'$HbA_{1c}$-médiane (%)** | **8,1** | **9,4** | **7,2** |
| Ancienneté du diabète (années) | 10 (médiane) | Non indiqué | 8 (moyenne) |
| IMC ($kg/m^2$) | 32,2 ± 5,5 | 85 % > 27 | 28 ± 5 |
| **ATCD macrovasculaires (%)** | **35** | **43** | **32** |

Sauvanet JP 68ème réunion scientifique de l'American Diabetes Association.
Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition. Suppl. au Vol. XII n°4 : Bimestriel juillet-août 2008

# Objectif glycémique et traitements

**ADVANCE**

| | ACCORD | VADT | ADVANCE |
|---|---|---|---|
| **Objectif – intensif – d'HbA$_{1c}$ (%)** | **< 6,0** | **<7,0** | **< 6,5** |
| Durée de l'étude (années) | 3,4 (médiane) | 6,25 (moyenne) | 5,0 (médiane) |
| **Traitements de l'étude** (%) (intensif versus standard) | | | |
| Insuline | 77 *versus* 55 | 90 *versus* 74 | 41 *versus* 24 |
| Metformine | 95 *versus* 87 | 75 *versus* 71 | 74 *versus* 67 |
| Insulinosécréteurs (sulfamides) | 87 *versus* 74 | Non indiqué | 94 *versus* 62 |
| Glitazones | 92 *versus* 58 | 85 *versus* 78 | 17 *versus* 11 |
| Incrétines | 18 *versus* 5 | Non indiqué | Non indiqué |
| Statines | 88 *versus* 88 | Non indiqué | 46 *versus* 48 |
| Antihypertenseurs (toutes classes) | 91 *versus* 92 | Non indiqué | 89 *versus* 88 |
| Aspirine | 76 *versus* 76 | Non indiqué | 57 *versus* 55 |

Sauvanet JP 68ème réunion scientifique de l'American Diabetes Association.
Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition. Suppl. au Vol. XII n°4 : Bimestriel juillet-août 2008

# Résultats (Intensif vs standard)

**ADVANCE**

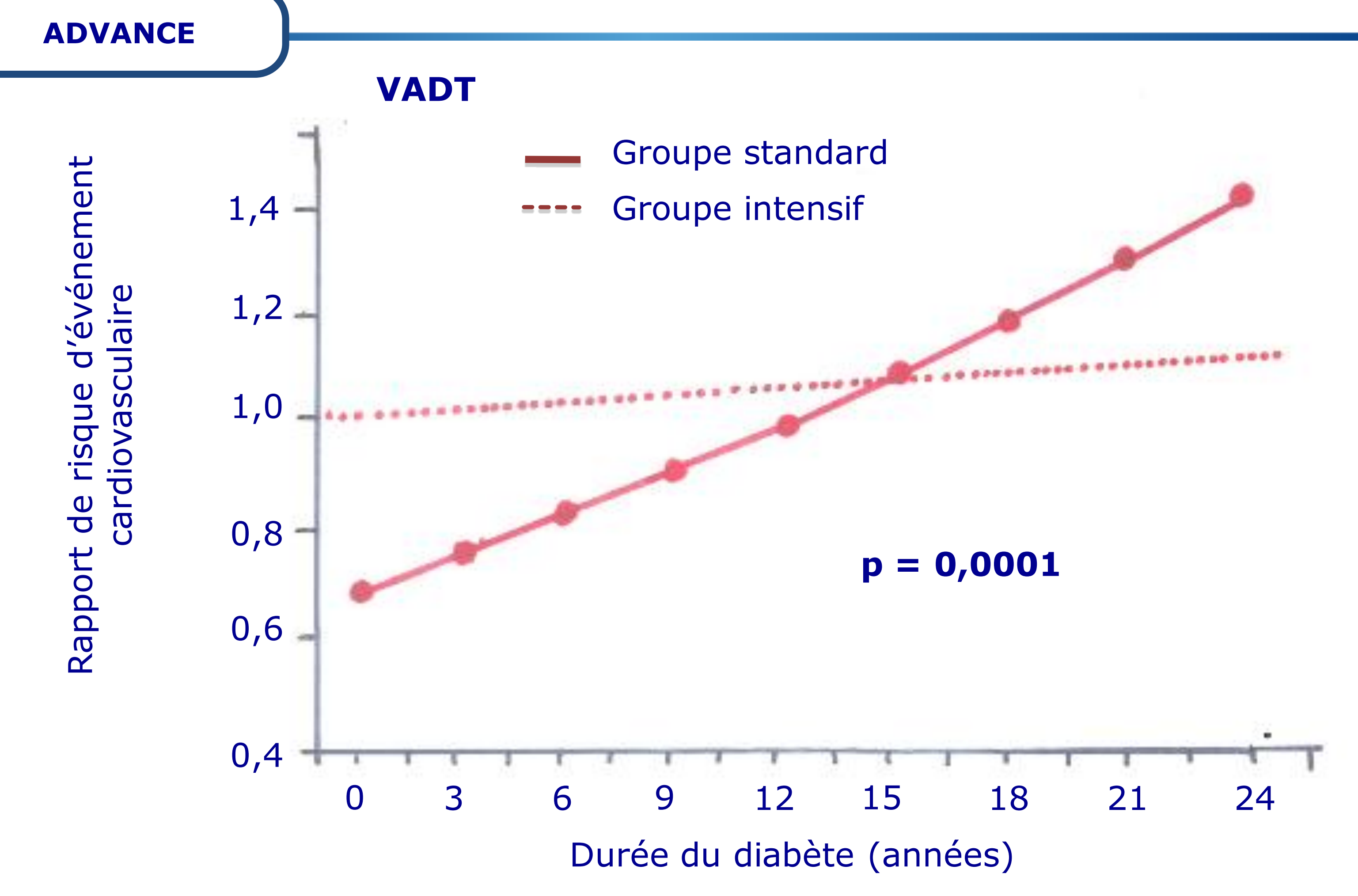
| | ACCORD | VADT | ADVANCE |
|---|---|---|---|
| **Taux d'HbA$_{1c}$ final – médiane - (%)** | **6,4 *versus* 7,5*** | **6,9 *versus* 8,4*** | **6,4 *versus* 7,0*** |
| **Décès** | | | |
| **Toutes causes (%)** | **5 *versus* 4*** | Non indiqué | 8,9 *versus* 9,6 |
| **Causes CV (%)** | **2,6 *versus* 1,8*** | 2,1 *versus* 1,7 | 4,5 *versus* 5,2 |
| **IDM non fatal (%)** | **3,6 *versus* 4,6*** | *6,1 versus* 6,3 | 2,7 *versus* 2,8 |
| AVC non fatal (%) | 1,3 *versus* 1,2 | Non indiqué | 3,8 *versus* 3,8 |
| **Hypoglycémies importantes (%/an)** | **3,1 *versus* 1,0*** | **0,12 *versus* 0,04*** | 0,7 *versus* 0,4 |
| **Gain pondéral (kg)** | 3,5 *versus* 0,4 | Non indiqué | **0,0 *versus* 1,0*** |

* significativité

**Sauvanet JP 68ème réunion scientifique de l'American Diabetes Association.**
**Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition. Suppl. au Vol. XII n°4 : Bimestriel juillet-août 2008**

# Relation entre l'ancienneté du diabète et l'incidence d'événements cardiovasculaires

**ADVANCE**




**Bénéfice plus important du traitement intensif chez les patients ayant un DT2 peu évolué**

ADA 2008

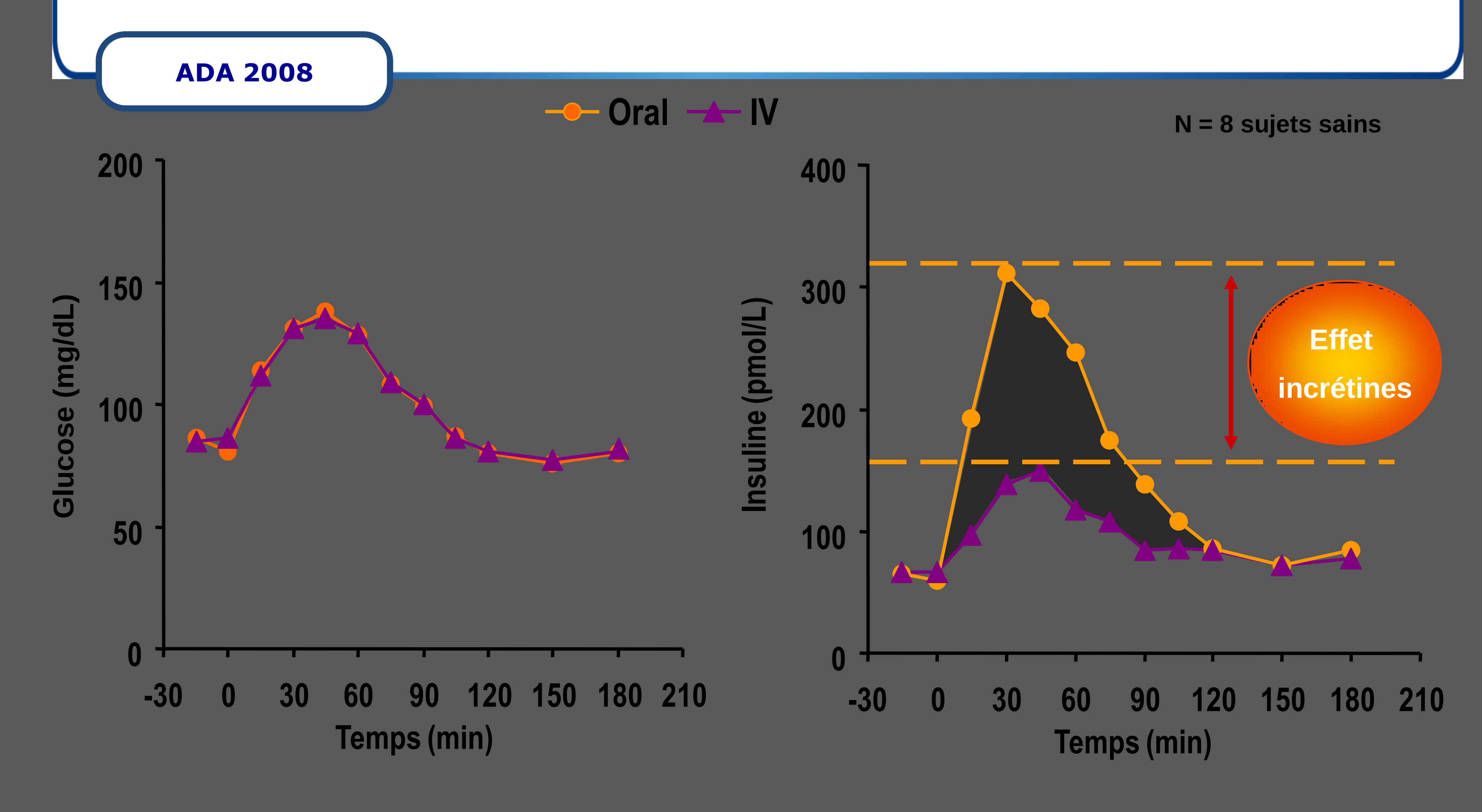
# Informations scientifiques et pharmaceutiques 2008-2009

## Justification

- Les incrétines, nouvelle classe thérapeutique
- Les informations scientifiques
  - Meta-analyses
  - Extension des « vieilles études » UKPDS et STENO
  - Etudes d'interventions agressives
    ACCORD – ADVANCE - VADIT

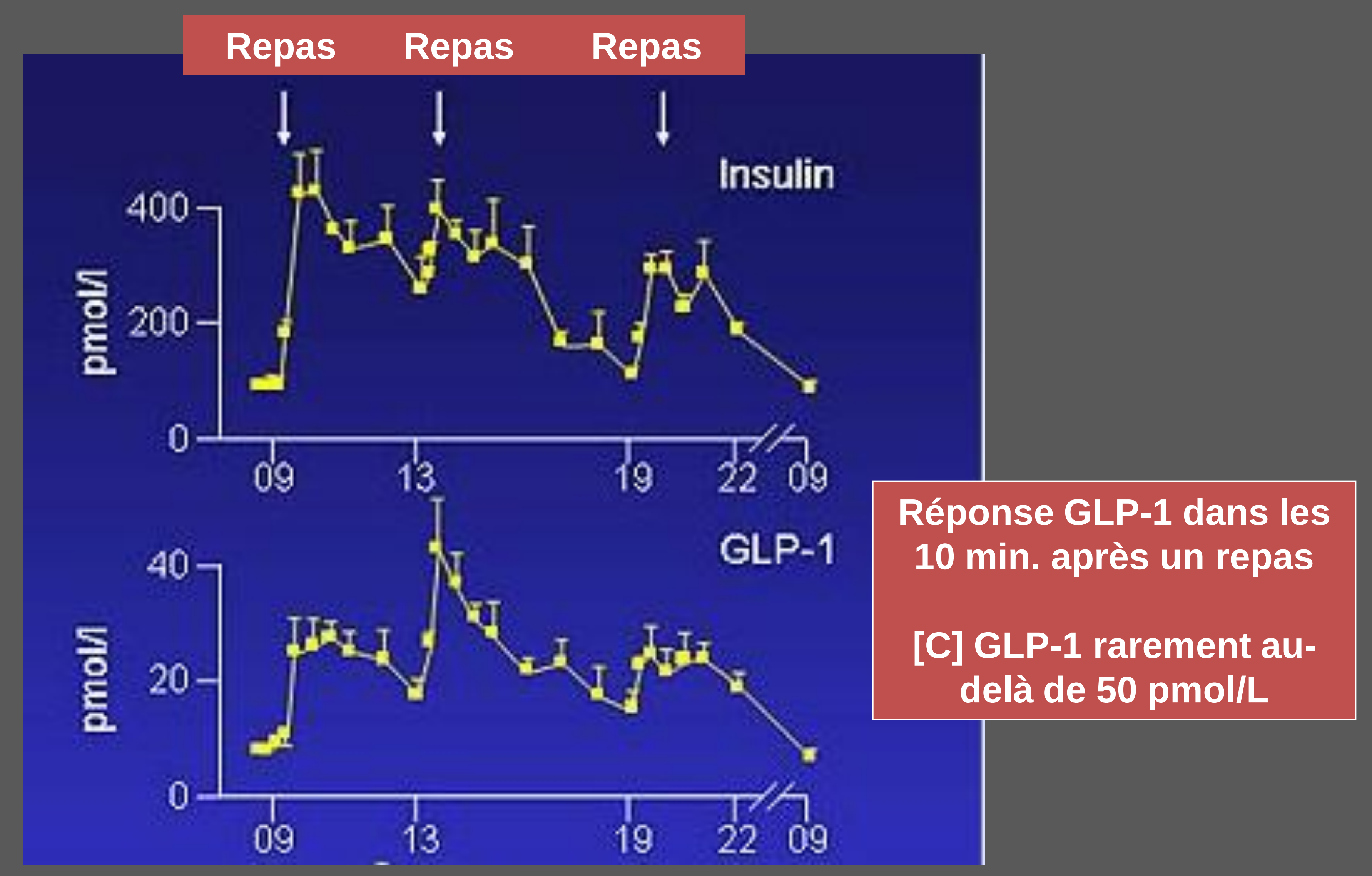
# L'effet incrétine est l'amplification de l'insulinosécrétion après glucose par voie orale

ADA 2008



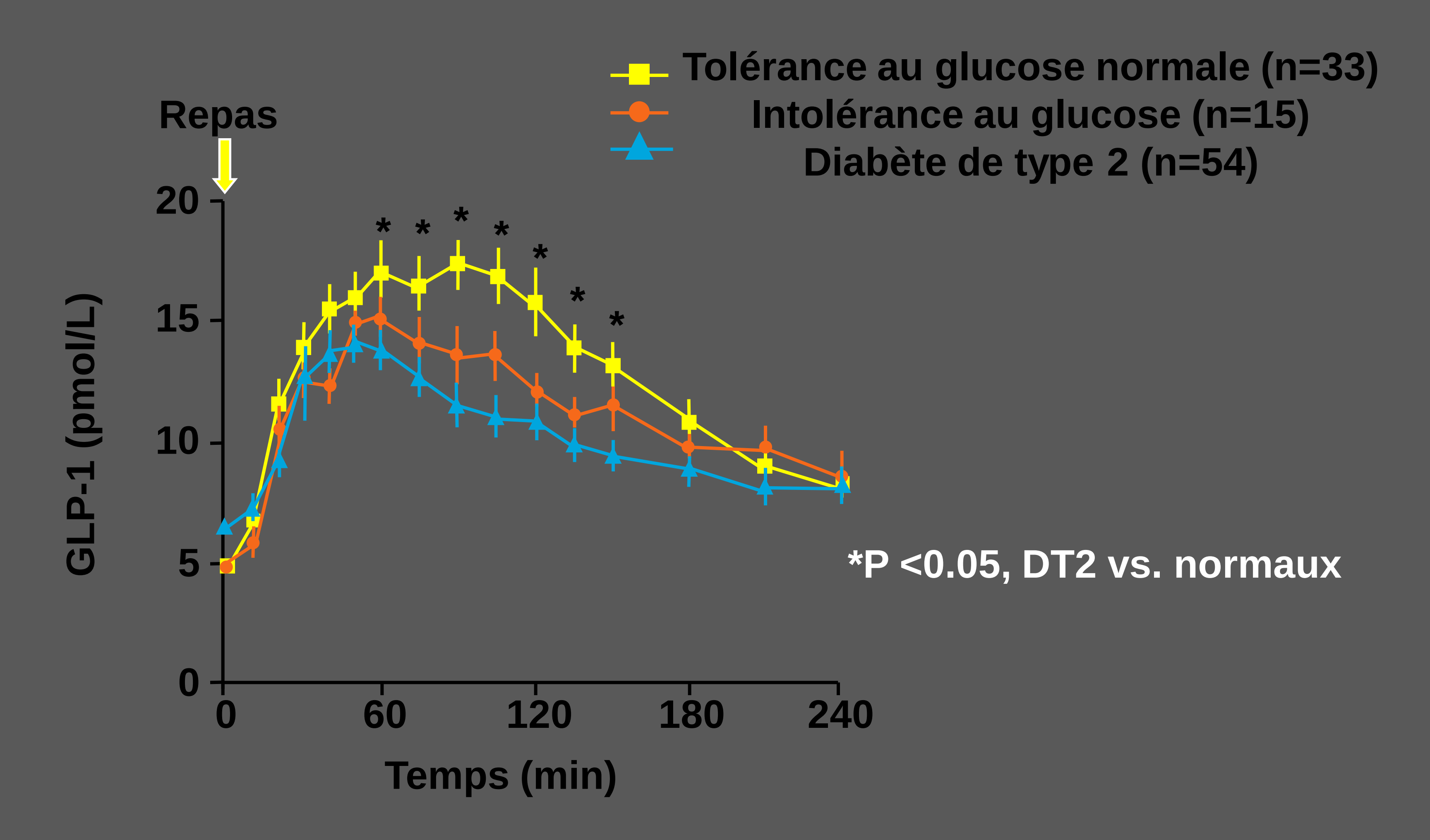

Adapté de Nauck MA, et al. J Clin Endocrinol Metab. 1986;63:492-8.

# Evolution des concentrations plasmatiques d'insuline et de GLP-1 chez le sujet sain




Holst JJ, Physiol Rev, 2007;87:1409-1439

# Les concentrations postprandiales de GLP-1 sont abaissées au cours DT2

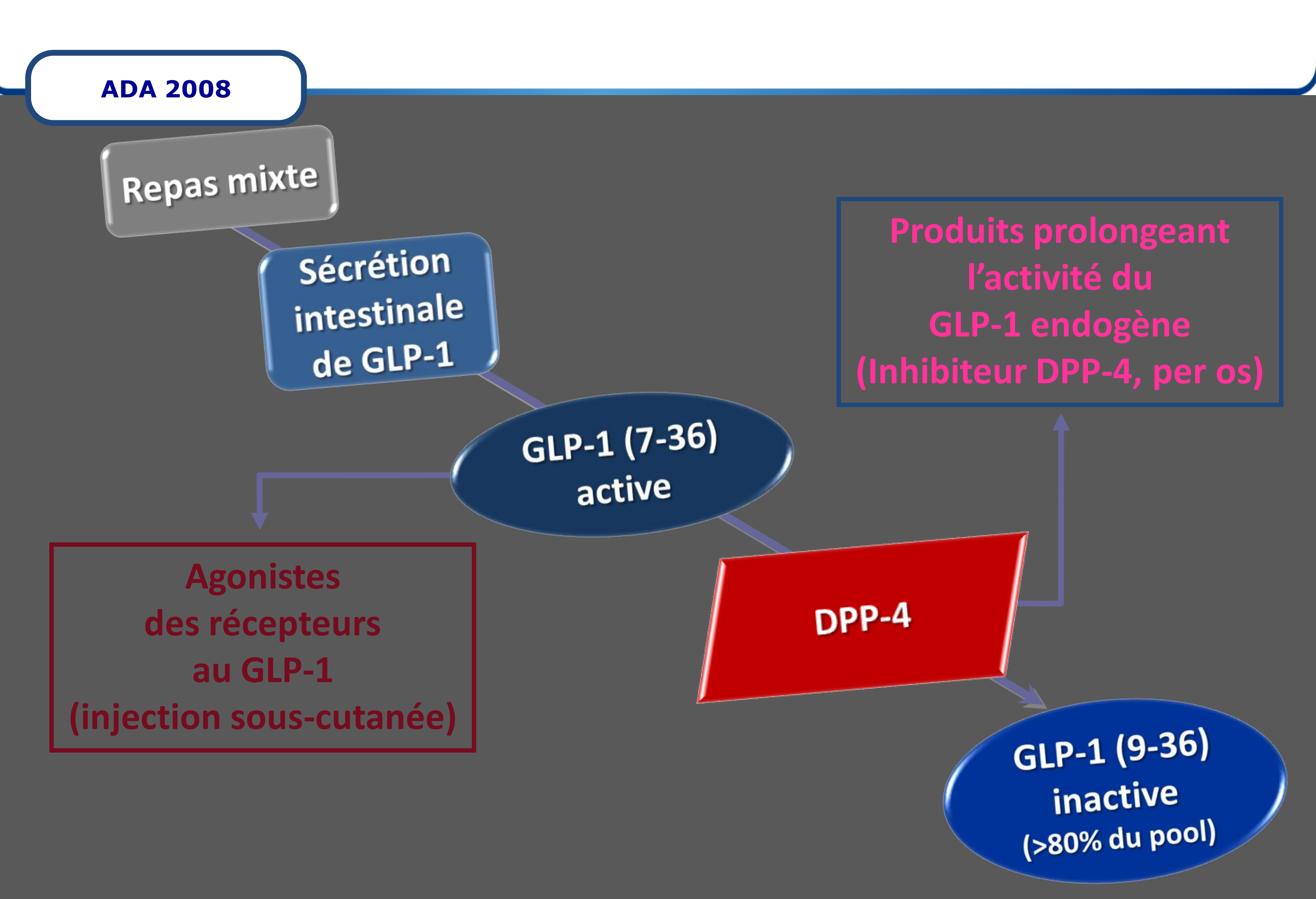



Moyennes ± SE; n = 102; *p <.0,05 entre les groupes diabète de type 2 et tolérance au glucose normale.
Toft-Nielsen M, et al. Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide 1 in type 2 diabetic patients. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:3717-3723. Copyright 2001. The Endocrine Society.

# Deux voies thérapeutiques issues du GLP-1

# Thérapeutiques utilisant les propriétés du GLP-1

ADA 2008




Adapté de Deacon CF, et al. *Diabetes*. Sep 1995;44(9):1126-1131.

# Incrétino-mimétiques ou agonistes des récepteurs au GLP-1 (rGLP-1)

- **Médicaments reproduisant l'action du GLP-1**

  **- Peptides qui reproduisent les actions glucorégulatrices du GLP-1**

  **Exenatide [Exendine-4) (Byetta®, Eli Lilly)**
  **Long-Acting Release LAR (Amylin, Eli Lilly)**

  **- Dérivés du GLP-1, DPP-IV-résistants**

  **Analogues du GLP-1, GLP-1 lié à l'albumine**
  **Liraglutide (NovoNordisk)**

# Exenatide : 1er incrétinomimétique

## Exenatide (Exendine-4)



- Version synthétique d'une protéine issue de la salive d'un lézard (Gila monster)

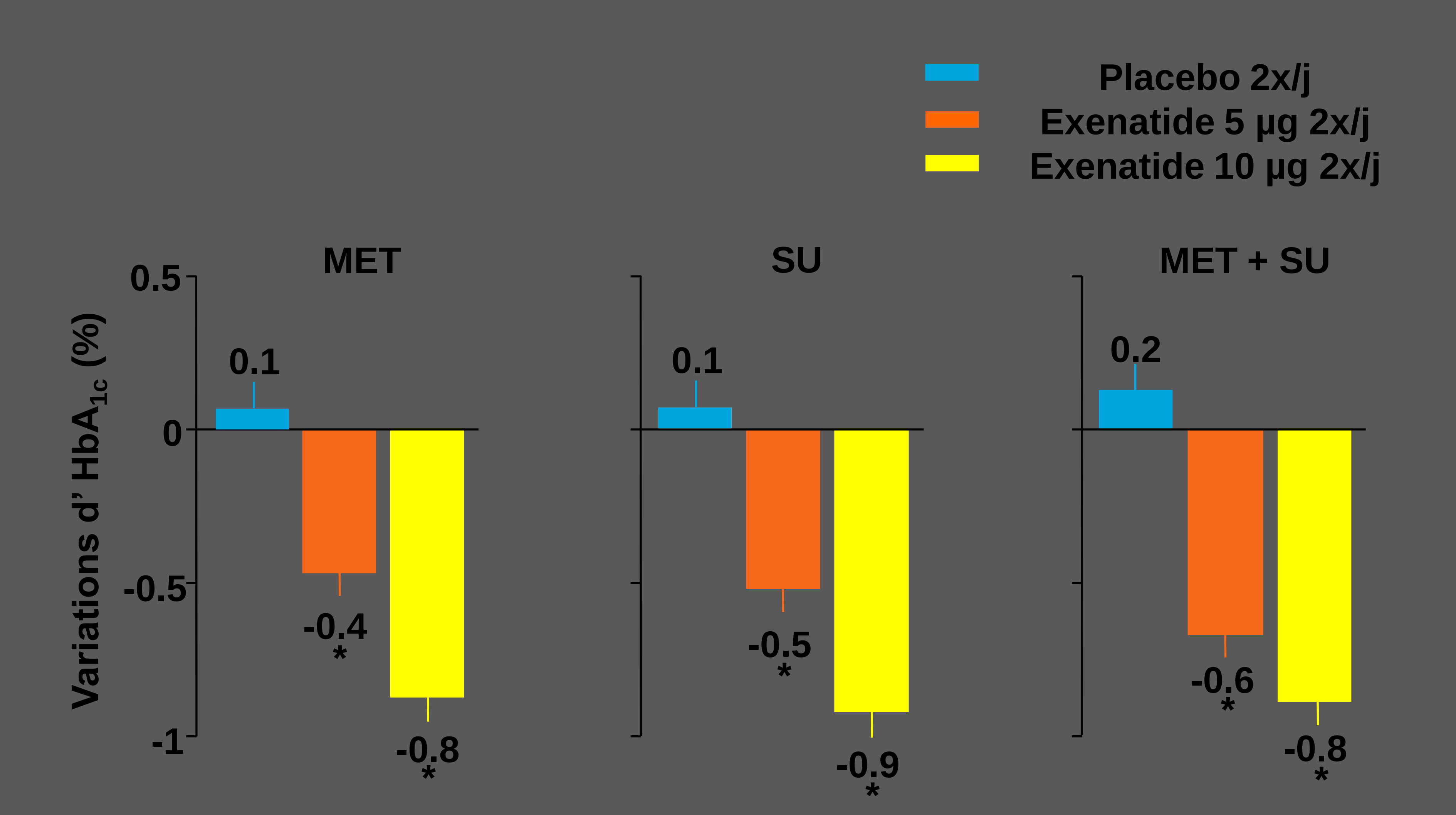
- Approximativement 50% de similitudes avec le GLP-1 humain
  - Se lie aux récepteurs humains du GLP-1 identifiés sur les cellules ß *in vitro*
  - Résistant à l'inactivation par la DPP-IV

| | |
|---|---|
| Exenatide | H **G** E G T F T S D **L** S **K Q M** E **E E** A **V R L** F I **E** W L **K N** G **G P S S G A P P P S** – $NH_2$ |
| GLP-1 Humain | H A E G T F T S D V S S Y L E G Q A A K E F I A W L V K G R – $NH_2$ |

Site d'inactivation de la DPP-IV

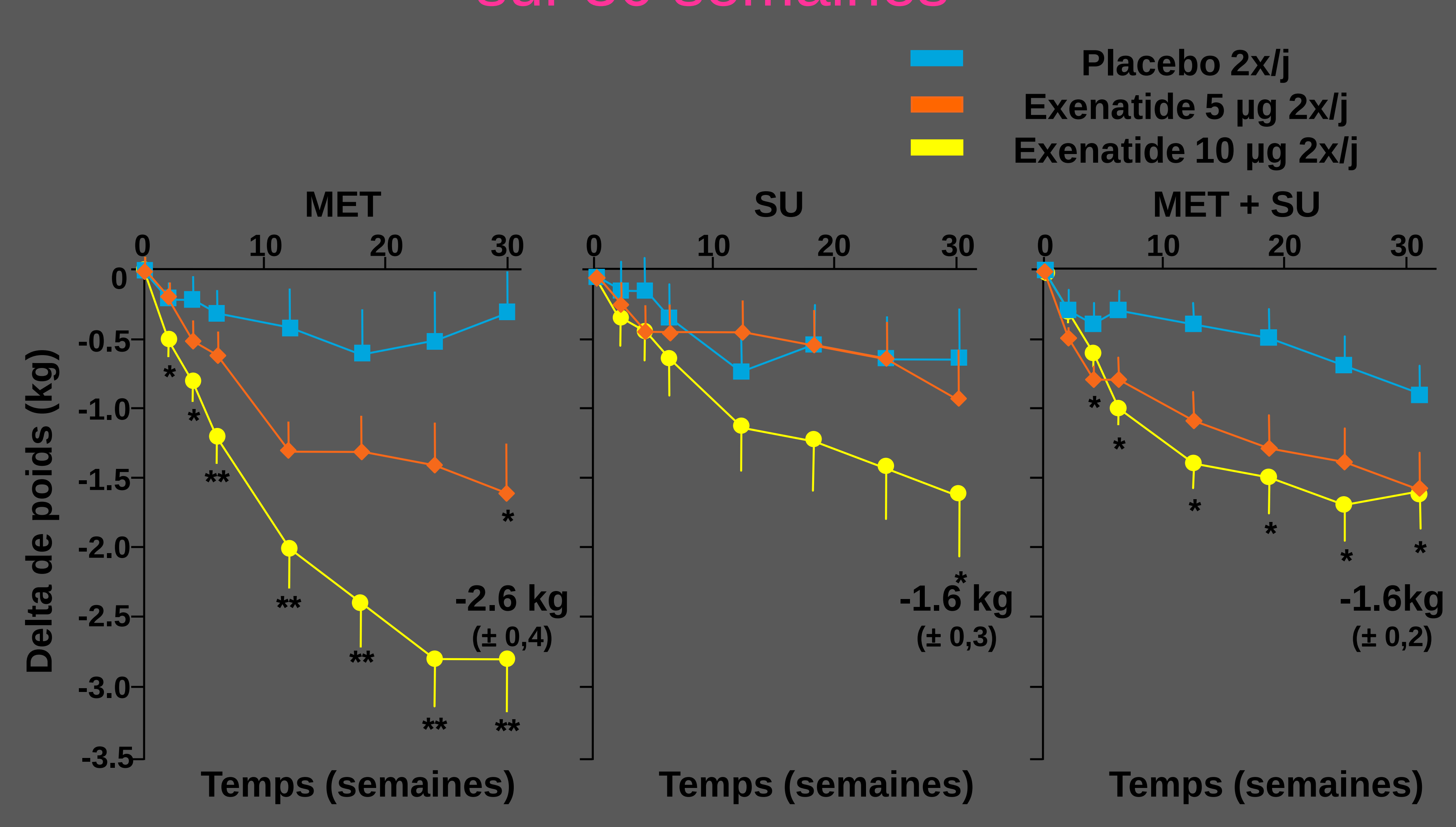
*Adapté de Fehmann HC, et al. Peptides. 1994;15:453-456.; Chen YE, Drucker DJ. J Biol Chem. 1997;272:4108-4115.; Neilsen LL, et al. Regul Pept. 2004;117:77-88.

# L'exenatide diminue l'HbA$_{1c}$ à 30 semaines



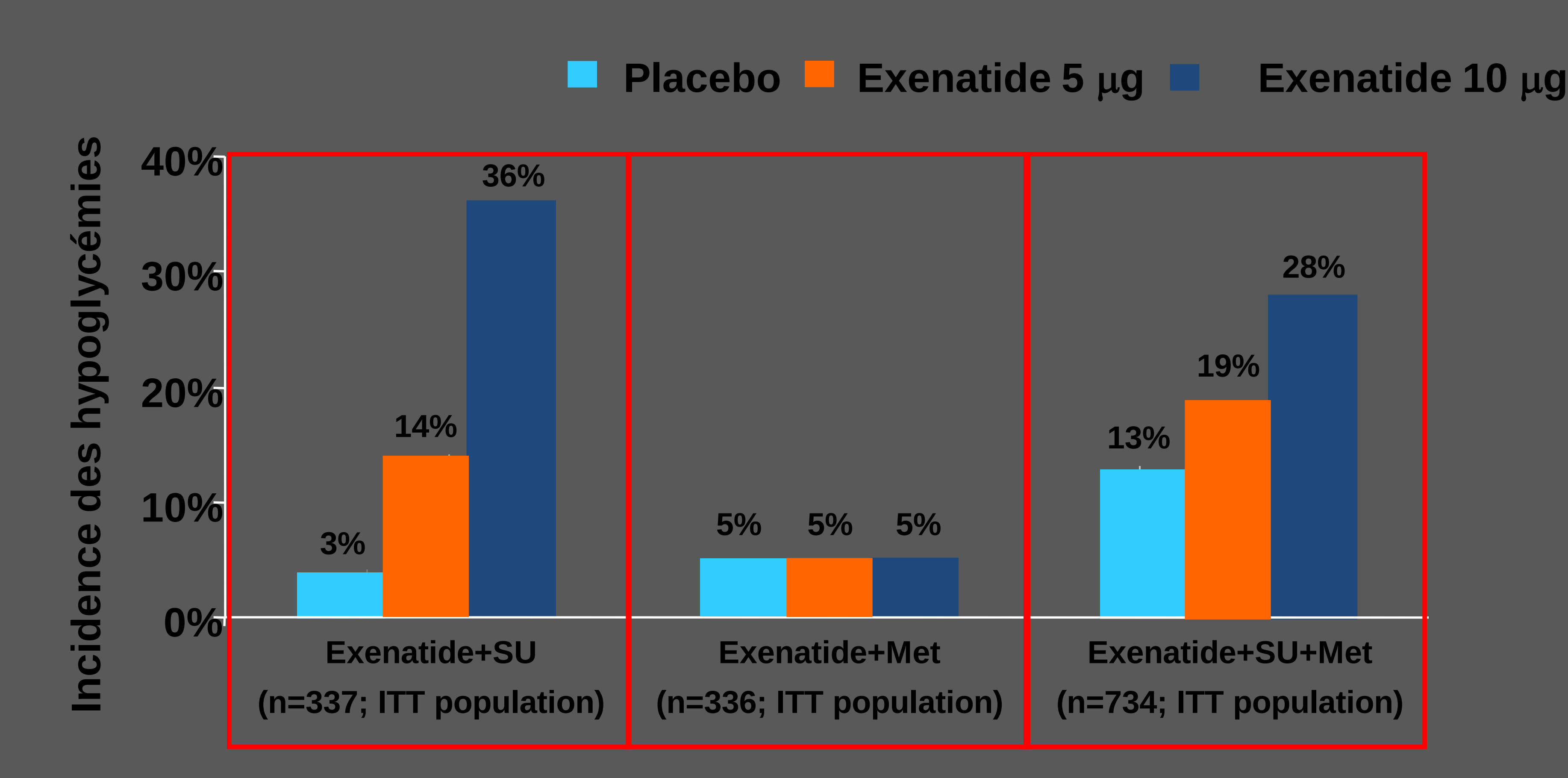

Population ITT; Moyennes (SE); MET (n = 336), SU (n = 377), MET + SU (n = 733); *p<0,005 vs placebo.
HbA$_{1c}$ moyenne à l'inclusion entre 8,2% et 8,7% pour les différents bras de traitements.
DeFronzo RA, Diabetes Care. 2005; Buse JB, Diabetes Care. 2004; Kendall DM, Diabetes Care. 2005

# L’exenatide induit une perte de poids sur 30 semaines




Population ITT; Moyennes (SE); MET (n = 336), SU (n = 377), MET + SU (n = 733); *p<0,005 vs placebo.
$HbA_{1c}$ moyenne à l’inclusion entre 8,2% et 8,7% pour les différents bras de traitements.
DeFronzo RA, Diabetes Care. 2005; Buse JB, Diabetes Care. 2004; Kendall DM, Diabetes Care. 2005

# Hypoglycémies sous Exenatide : selon les associations thérapeutiques

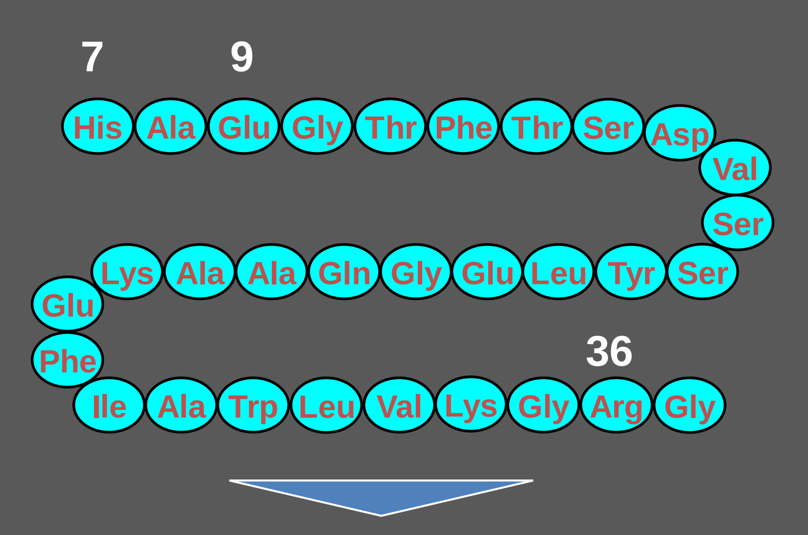




Buse JB, et al. Diabetes Care. 2004;27:2628-2635.
DeFronzo RA, et al. Diabetes Care. 2005;28:1092-1100.
Kendall DM, et al. Diabetes Care. 2005;28:1083-1091.

# Liraglutide : 1er analogue du GLP-1 humain de longue durée d'action

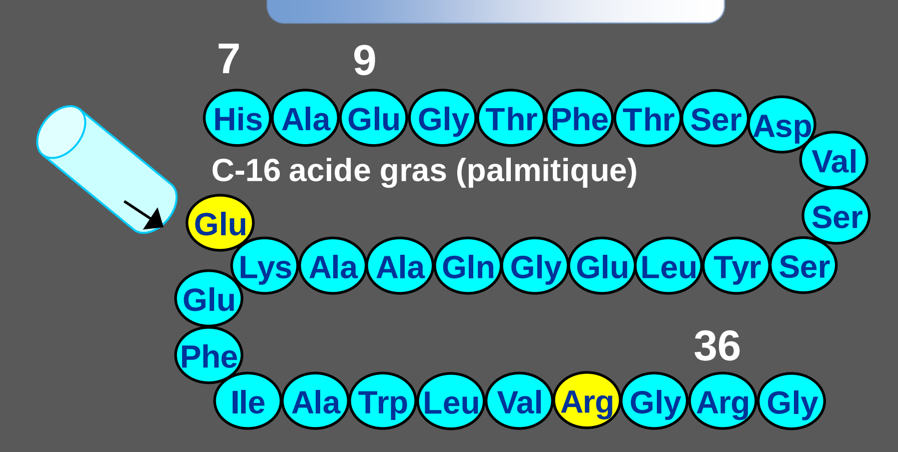
**GLP-1 endogène**




**Dégradation par l'enzyme DPP-4**

**$T_{½}$ = 1,5–2,1 minutes**

**Liraglutide**



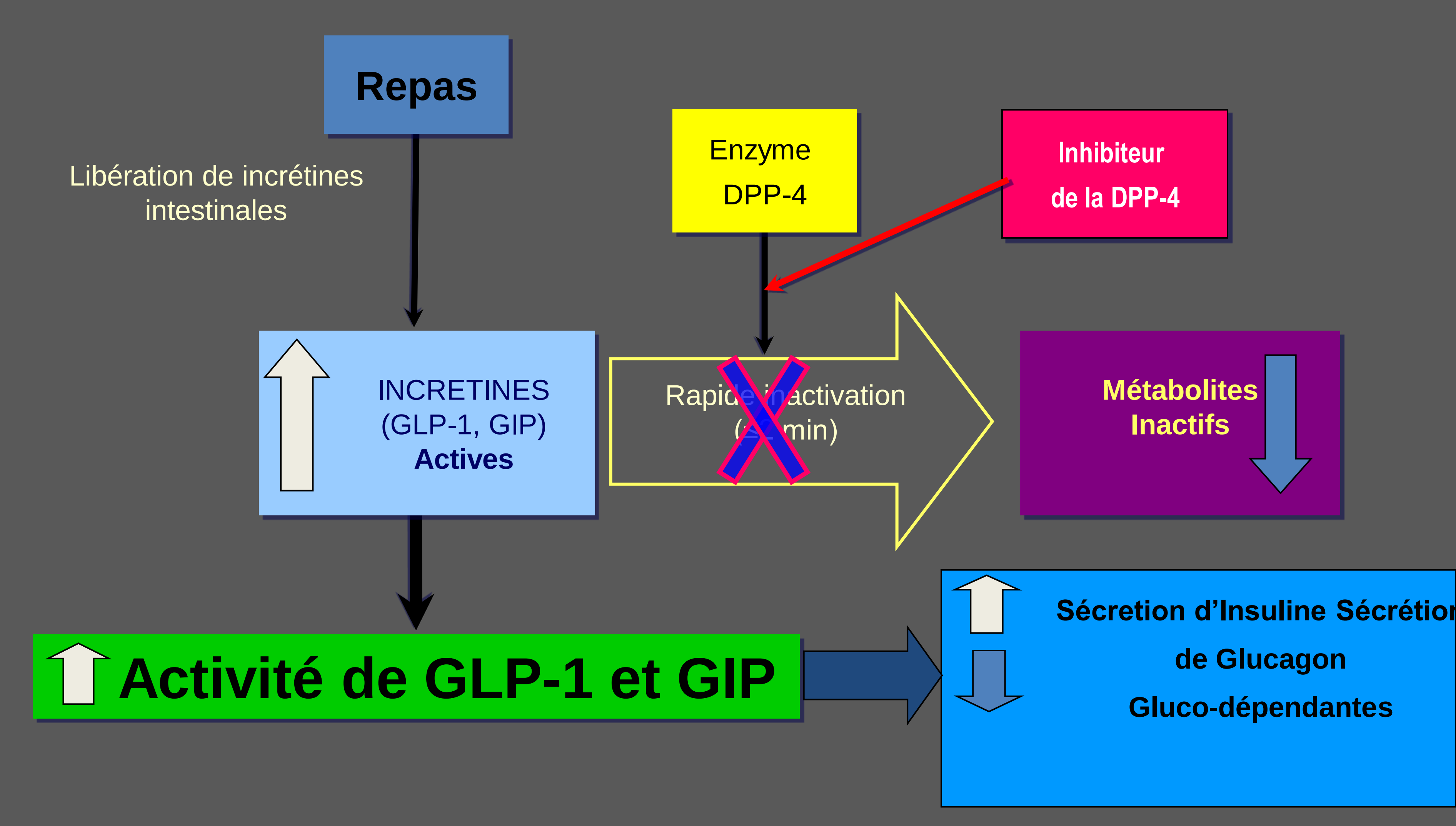

**97% d'homologie au GLP-1 humain**
**Résistance à la dégradation par DPP-4**
**Auto-aggrégation**
**Liaison à l'albumine**



**Demi-vie longue (t½= 13 h)**

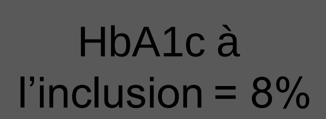

Knudsen LB et al. J Med Chem 2000;43:1664-9
Degn KB et al. Diabetes 2000;53:1187–94

# L'inhibition de la DPP-4 augmente les niveaux des incrétines et la sécrétion d'insuline et diminue la sécrétion de glucagon




Deacon CF et al. *Diabetes*. 1995;44:1126–1131; Kieffer TJ et al. *Endocrinology*. 1995;136:3585–3596; Ahrén B. *Curr Diab Rep*. 2003;3:365–372; Deacon CF et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:952–957; Weber AE. *J Med Chem*. 2004;47:4135–4141.

# JANUVIA (Sitagliptine) en une prise quotidienne diminue significativement l'HbA1c en addition à la Metformine




**Addition à la Metformine**
**Δ de l'HbA1c *vs.* Placebo* = – 0,65 % (p<0,001)**

HB A1c (%)

8,2
8,0
7,8
7,6
7,4
7,2
7,0

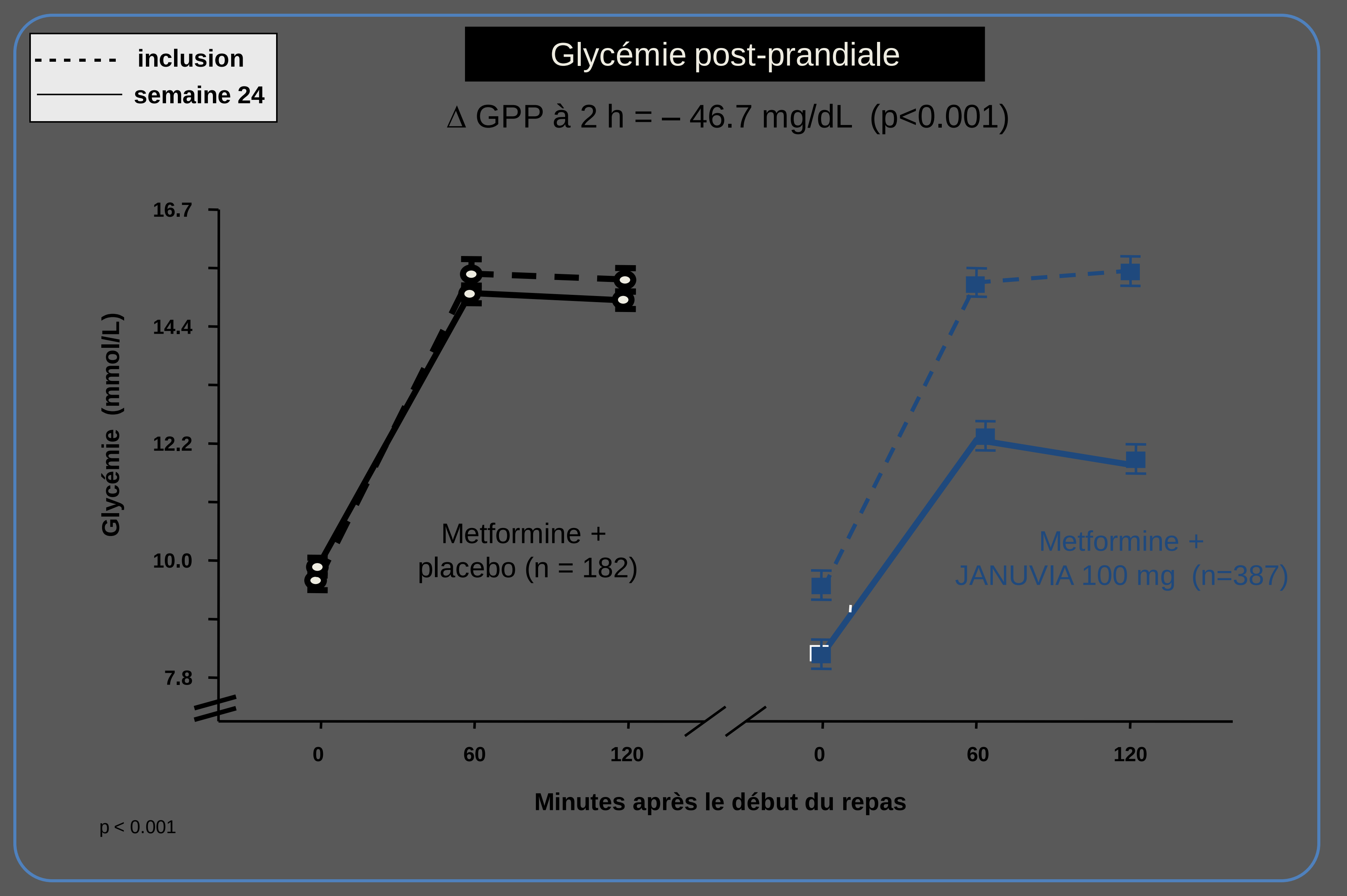
0 6 12 18 24

semaines

Sitagliptine 100 mg
Placebo

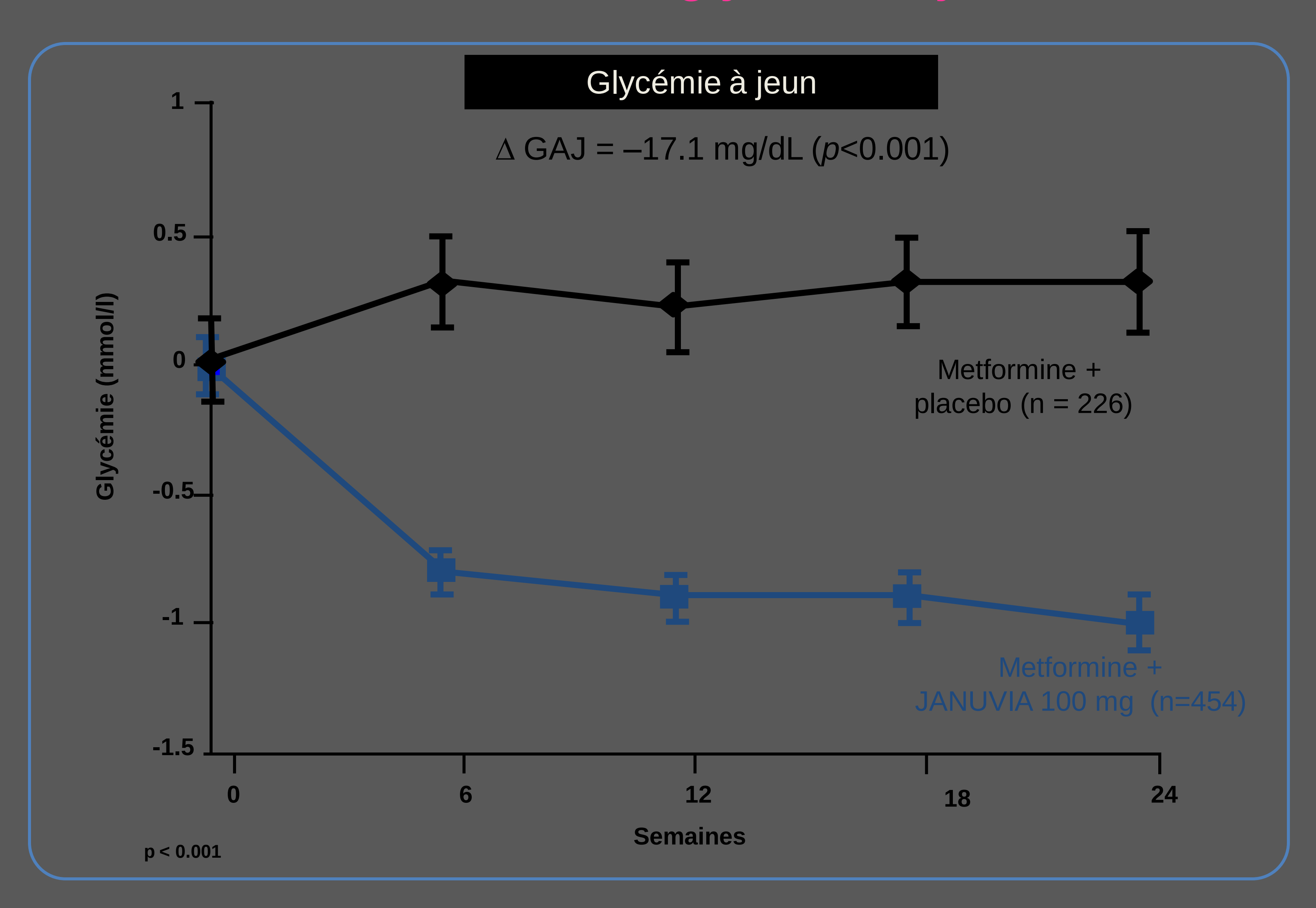
*Charbonnel B et coll Diabetes care 2006; 29:2638-2643*

# JANUVIA (Sitagliptine), en association à la metformine réduit la glycémie post-prandiale

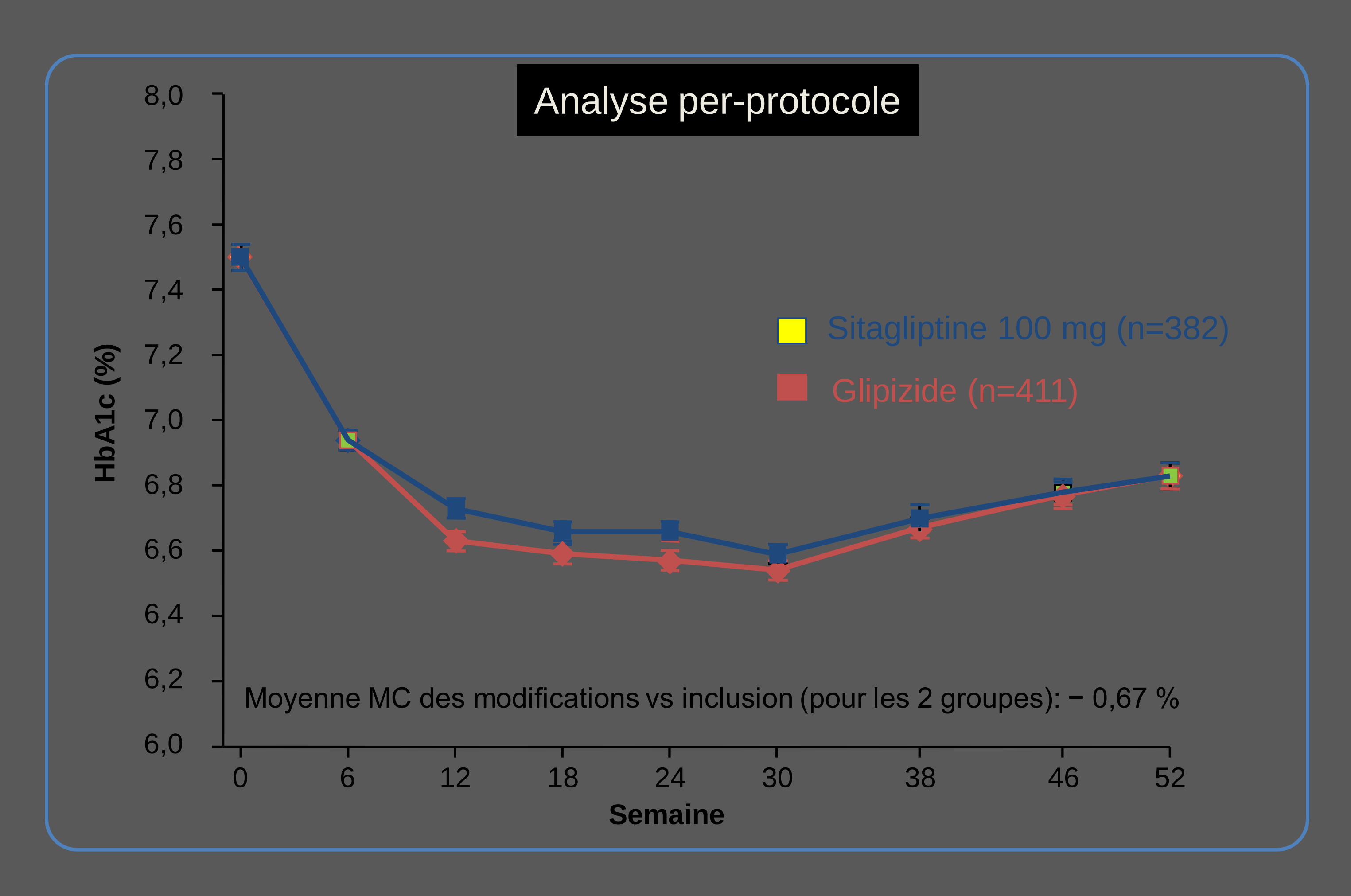



D'après Charbonnel B. et coll.. *Diabetes Care.* 2006;29:2638–2643.

# JANUVIA (Sitagliptine), en association à la Metformine réduit aussi la glycémie à jeun



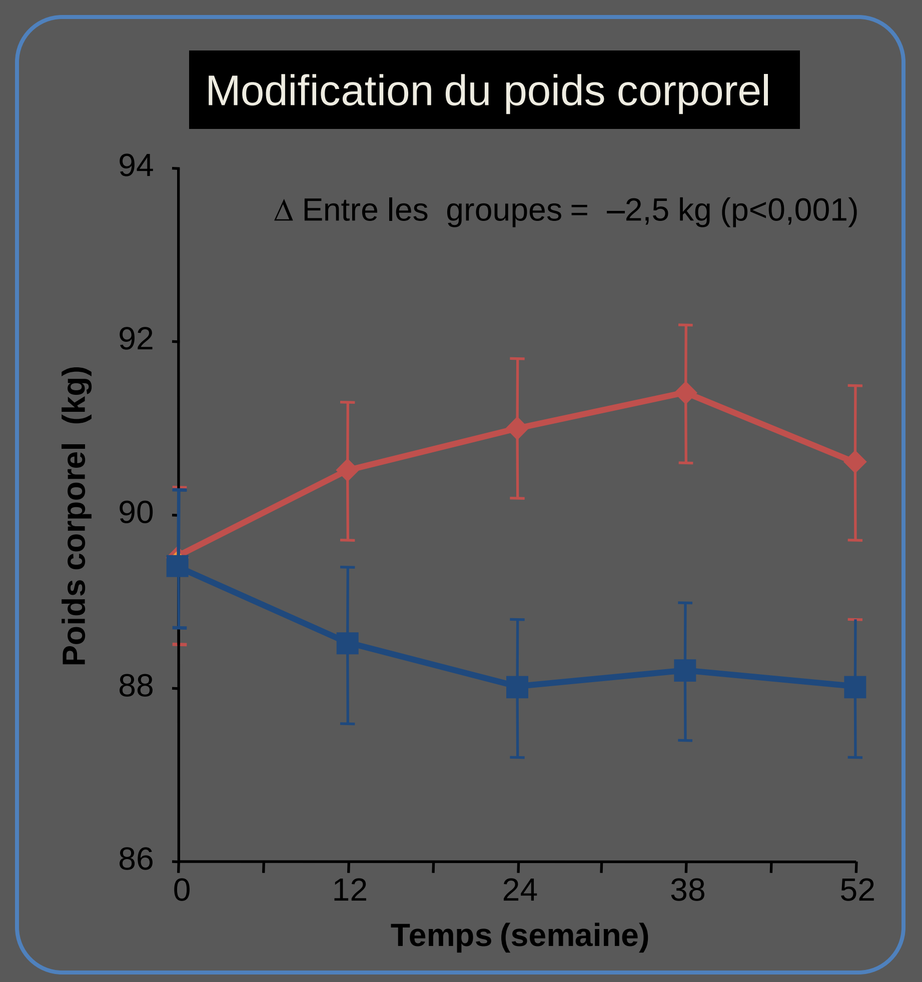
# JANUVIA (Sitagliptine) en une prise quotidienne permet d'obtenir une efficacité glycémique similaire au Glipizide en addition à la Metformine

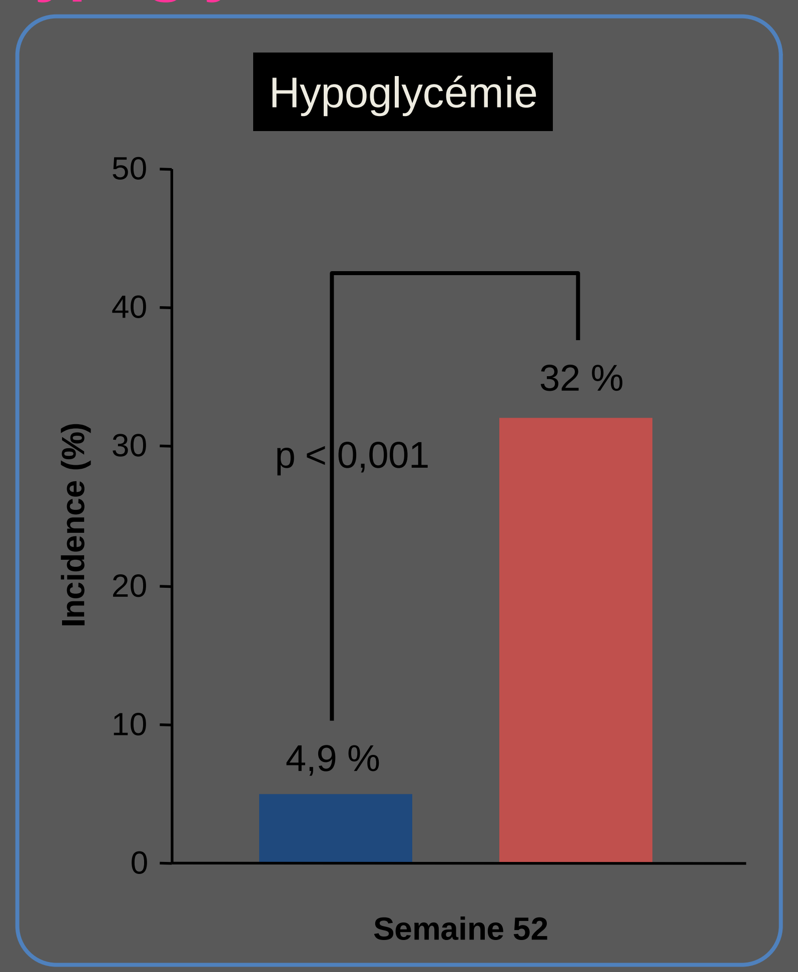



**Δ = -0.51% and -0.56% pour la stagliptine dans l'analyse LOCF.**
**Protocole 024.**

Nauck et al. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9:194–205.

# JANUVIA (Sitagliptine) :
# Efficacité similaire au glipizide sans prise de poids et avec moins d'hypoglycémie




■ Sitagliptine 100 mg (n=382)

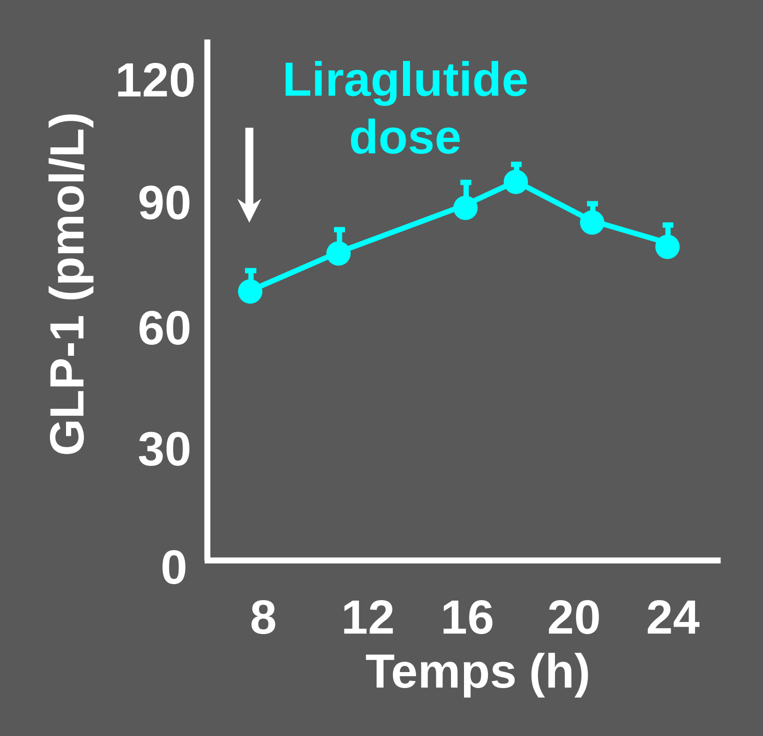
■ Glipizide (n=584)

**Protocole 024.**

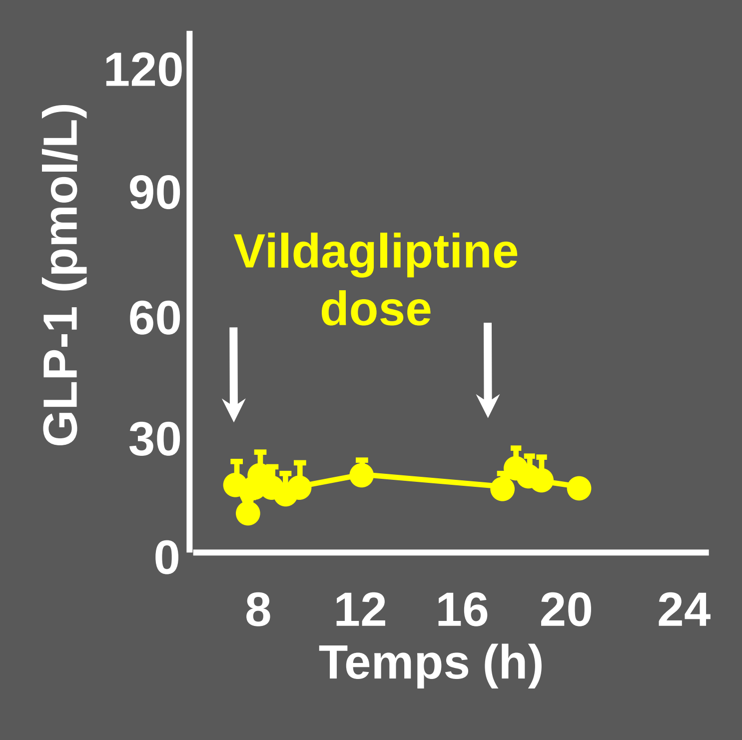

Nauck et al. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9:194–205.

# Taux de GLP-1 avec liraglutide et inhibiteurs de DPP-4 chez le DT2

**Taux de GLP-1 après 7 jours d'administration de 6 µg/kg liraglutide une fois par jour (n=13)**




**Taux de GLP-1 après 28 jours d'administration de 100 mg de vildagliptine 2 fois par jour (n=9)**




***GLP-1 levels for liraglutide calculated as 1.5% free liraglutide***

Degn et al. Diabetes 2004;53:1187–94. Mari et al. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:4888–94

# Justification et mode d'emploi

- **Simplification du rôle du médecin traitant**
  - **Choix médicamenteux**
    - **- Sûreté, efficacité, coût**
    - **- AMM et remboursements**
  - **Stratégies simples et adaptés**

# Les règles de base

- **Evaluation et réévaluation annuelles**

- **La stratification de la population diabétique**
  **- Définition du haut risque cardiovasculaire**

- **L'éducation thérapeutique du patient :**
  **une constante tout au long de la prise en charge**

# Stratégie globale et pratique de prise en charge du diabète de type 2 (âge < 80 ans)

| | |
|---|---|
| EVALUATION INITIALE<br>et/ou<br>REEVALUATION ANNUELLE | Diagnostic éducatif<br>Evaluation du niveau<br>de risque cardiovasculaire<br>Dépistage des complications |
| DEFINITION<br>et/ou<br>REDEFINITION DES OBJECTIFS | Priorisation des actions<br>Orientation ETP<br>Objectifs lipidiques et glycémiques |

STRATEGIE THERAPEUTIQUE

| Risque cardiovasculaire faible ou modéré | Haut risque cardiovasculaire |
|---|---|
| • T.A. < 130/80 mmHg<br>• LDL-C < 1,0 g/l<br>• HbA1c < 6,5 % | • TA < 130/80 mmHg<br>• LDL < 0,70 g/l<br>• HbA1c < 7,0 % |

# Les règles de base

- Evaluation et réévaluation annuelles
- La stratification de la population diabétique
  - Définition du haut risque cardiovasculaire
- L'éducation thérapeutique du patient :
  une constante tout au long de la prise en charge

## Définition du haut risque cardiovasculaire chez le diabétique de type 2 (âge < 80 ans)

- **Prévention cardiovasculaire secondaire**,

***ou***

- **Atteinte rénale** (protéinurie > 0,3 g/24 h ou clairance < 60 ml/mn

***ou***

- **Diabète > 10 ans et/ou au moins 2 des facteurs suivants de risque cardiovasculaire suivants** :

  - Age > 50 ans chez l'homme ou > 60 ans chez la femme
  - Antécédents familiaux d'AVC constitué avant 45 ans
  - Antécédentde maladie coronaire précoce à forme d'IDM ou de mort subite avant 55 ans chez le père ou un parent du 1er degré de sexe masculin ou avant 65 ans chez la mère ou un parent du 1er degré de sexe féminin
  - Tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans
  - Hypertension artérielle permanente, traitée ou non traitée
  - HDL cholestérol < 0,40 g/l quel que soit le sexe
  - Microalbuminurie : 30 à 300 mg/l
  - Facteur protecteur : HDL cholestérol > 0,60 g/l : soustraire alors «1 risque» au score de niveau de risque

# Les règles de base

- Evaluation et réévaluation annuelles

- La stratification de la population diabétique
  - Définition du haut risque cardiovasculaire

- L'éducation thérapeutique du patient :
  une constante tout au long de la prise en charge

## Les éléments de la prise en charge globale du diabétique de type 2

| |
|---|
| **MESURES HYGIENO-DIETETIQUES** |
| • Equilibre alimentaire<br>• Activité physique<br>• Sevrage tabagique |
| **INTERVENTIONS MEDICAMENTEUSES** |
| • Stratégie lipidique<br>• Stratégie tensionnelle<br>• Stratégie glycémique<br>• Autre |

# Quelle stratégie pour l'éducation diététique ?

- **Des données élémentaires**
  - **- Alimentation en 3 repas**
  - **- Adaptation des apports à la dépense**
  - **- Réduction de la consommation de graisse**
  - **- Réduction des apports en sel**
  - **- Légumes et fruits**

- **Une questionnaire de base pour l'éducation diététique**

# Choix du type d'activité

**Privilégier** les sports d'endurance du type cyclisme, marche rapide, natation, golf, gymnastique…

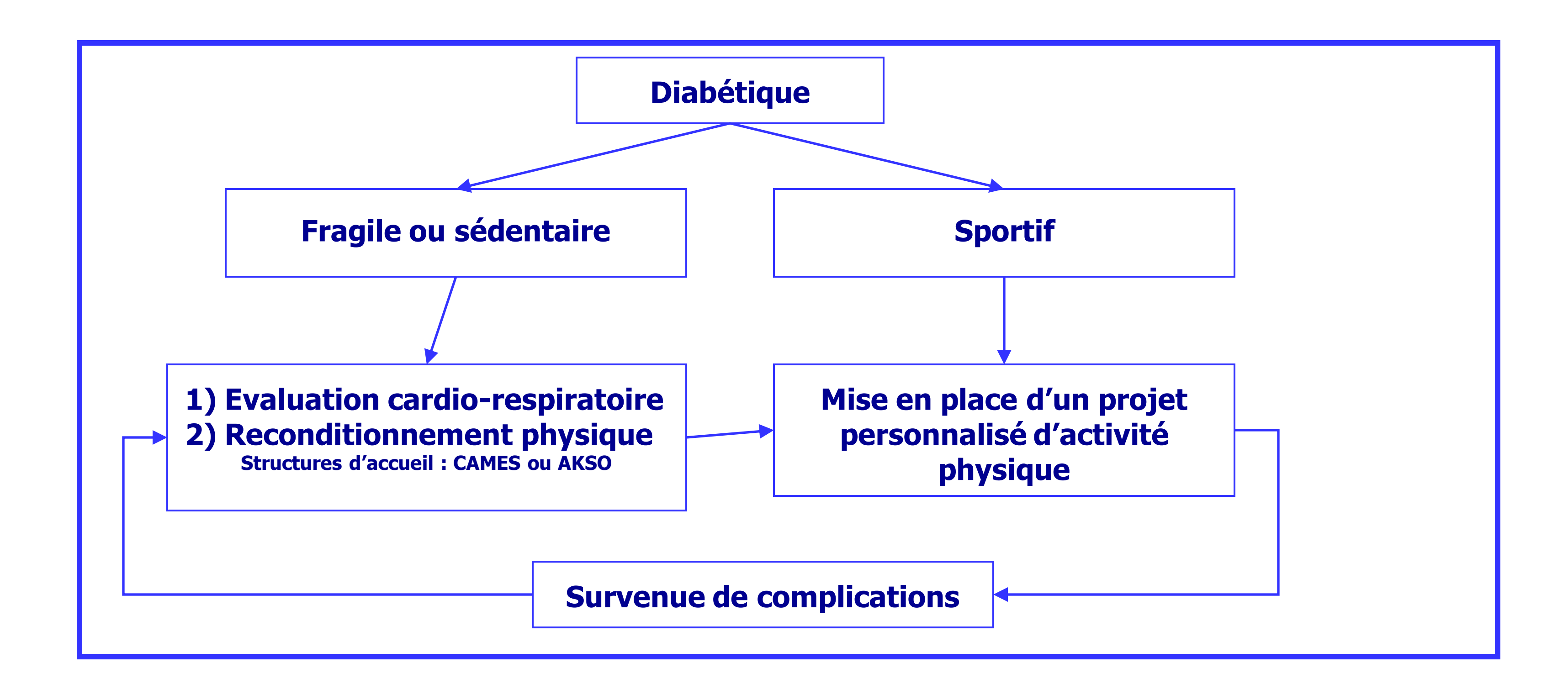
**Privilégier** une pratique en groupe pour favoriser les échanges sociaux et l'éducation thérapeutique

**Eviter** les sports de percussion pour les yeux à partir d'un certain âge

**Eviter** les sports où les risques d'hypoglycémie seraient difficiles à maîtriser

**Attention** particulière aux pertes hydriques lors de l'activité

# Orientation dans la prise en charge en activité physique



# Quelle stratégie pour quel objectif ?

→ **Lipidique**

→ **Tensionnelle**

→ **Glycémique**

## → La stratégie lipidique

| | |
|---|---|
| Un paramètre | LDL cholestérol |
| Une stratégie | USA (et non France) |

## Définition du haut risque cardiovasculaire chez le diabétique de type 2 (âge < 80 ans)

- **Prévention cardiovasculaire secondaire**,

***ou***

- **Atteinte rénale** (protéinurie > 0,3 g/24 h ou clairance < 60 ml/mn

***ou***

- **Diabète > 10 ans et/ou au moins 2 des facteurs suivants de risque cardiovasculaire suivants** :

  - Age > 50 ans chez l'homme ou > 60 ans chez la femme
  - Antécédents familiaux d'AVC constitué avant 45 ans
  - Antécédentde maladie coronaire précoce à forme d'IDM ou de mort subite avant 55 ans chez le père ou un parent du 1er degré de sexe masculin ou avant 65 ans chez la mère ou un parent du 1er degré de sexe féminin
  - Tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans
  - Hypertension artérielle permanente, traitée ou non traitée
  - HDL cholestérol < 0,40 g/l quel que soit le sexe
  - Microalbuminurie : 30 à 300 mg/l
  - Facteur protecteur : HDL cholestérol > 0,60 g/l : soustraire alors «1 risque» au score de niveau de risque

# Objectifs de la prise en charge lipidique

| | Risque cardiovasculaire modéré | Haut risque cardiovasculaire |
|---|---|---|
| **LDL cholestérol** | **< 1,0 g/l** | **< 0,70 g/l** |
| **Non HDL cholestérol** | **< 1,30 g/l** | **< 1,0 g/l** |
| **HDL cholestérol** | **> 0,40 g/l** | **> 0,40 g/l** |
| **TG** | **< 2 g/l** | **< 1,50 g/l** |

***Non HDL cholestérol*** *= cholestérol total – HDL cholestérol (soit cholestérol dans LDL, VLDL et Remnants)*

***Objectif de Non HDL cholestérol*** *=* ***Objectif de LDL cholestérol + 0,30 g/l***

# Liste des médicaments à visée hypolipémiante

| CLASSE | BENEFICES ATTENDUS |
|---|---|
| STATINE | • Baisse du LDL cholestérol (inhibition de la synthèse endogène)<br>• Stabilisation de la plaque<br>• Efficacité prouvée en prévention primaire et secondaire, notamment chez le diabétique<br>• Risque de rhabdomyolyse (moyen) |
| EZETIMIBE | • Baisse du LDL cholestérol par inhibition de l'absorption intestinale<br>• Pas de preuve d'efficacité en prévention |
| FIBRATES | • Baisse des TG (augmentation du catabolisme)<br>• Pas de preuve d'efficacité en prévention<br>• Risque de rhabdomyolyse<br>(faible sauf pour gemfibrozil et/ou association avec statines) |
| OMEGA 3 | • Baisse des TG<br>• Efficacité prouvée en prévention secondaire arpès IDM<br>• Pas d'étude chez les diabétiques |

# Stratégie de prise en charge lipidique

| ***Dyslipidémie mixte***<br>**LDL cholestérol ↗**<br>**TG ↗** | ***Hypertriglycéridémie isolée***<br>**LDL cholestérol normal**<br>**TG ↗** | ***Hypercholestérolémie isolée***<br>**LDL cholestérol ↗**<br>**TG Normaux** |
|---|---|---|
| STATINES<br><br>STATINES + FIBRATES<br>SATINES + OMEGA 3*<br><br>STATINES + ACIDE NICOTINIQUE* | FIBRATES | STATINES<br><br>STATINES + EZETIMIBE |

*** Peu d'expérience dans le diabète**

## → La stratégie tensionnelle

**. Un seul objectif 130/80**

***(TA systolique essentielle)***

**. Monothérapie ou association**

- **inhibiteurs du système R-A**
- **diurétiques**
- **bêta bloqueurs**
- **anticalciques**

## → La stratégie glycémique

. 3 objectifs
- HbA1c
- Hypoglycémie
- Poids

. Des stratégies différentes, selon :
- l'âge du sujet
- le niveau de risque cardiovasculaire (incluant l'âge du diabète)

## Liste des médicaments hypoglycémiants retenus

| | |
|---|---|
| BIGUANIDES | Metformine |
| SULFAMIDES | Gliclazide<br>Glibenclanide |
| GLINIDES | Repaglinide |
| GLIPTINES* | Sitagliptine<br>Vildagliptine |
| GLITAZONES | Pioglitazone |
| INHIBITEURS ALPHA-GLUCOSIDASES | Acarbose |
| INCRETINO-MIMETIQUES** | Exenatide |
| INSULINE | Cf tableau 2 |

*** Inhibiteur DPP IV (effet incrétine/forme orale)**
**** Analogues du GLP1 (effet incrétine/forme injectable)**

# Liste des associations retenues

| Dénomination commerciale | Composition | Posologie |
|---|---|---|
| COMPETACT | METFORMINE (850 mg)<br>PIOGLITAZONE (15 mg) | 1 à 2/jour |
| JANUMET<br>VELMETIA | SITAGLIPINE (50 mg)<br>METFORMINE (1 g) | 1 à 2/jour |
| EUCREAS | VILDAGLIPTINE (50 mg)<br>METFORMINE (1 g) | 1 à 2/jour |

# Liste des insulines retenues

| | STRUCTURE CHIMIQUE | DCI (dénomination commerciale) | CINETIQUE | PRESENTATION GALENIQUE |
|---|---|---|---|---|
| RAPIDES | Insulines humaines | Actapid<br>Umuline rapide | 30′ → 4h | Flacon (10 ml) – Cartouche Penfill (3 ml) pour stylo NOVOPEN 3<br>Flacon (10 ml) – Cartouches pour stylo Luxura (3 ml) |
| | Analogues de l'insuline d'action rapide | Lispro (Humalog)<br>Aspart (Novorapid)<br>Glukysine (Apidra) | 10-20′ → 3h | Flacon (10 ml) – Stylo pré-rempli KWICK PEN (3 ml)<br>Flacon (10 ml) – Stylo pré-rempli FLEXPEN (3 ml)<br>Flacon (10 ml) – Stylo pré-rempli SOLOSTAR (3 ml) |
| LENTES | Insulines humaines protamines | (Insulatard)<br>(Insuline NPH) | 4h → 16h | Stylo pré-rempli FLEXPEN (3 ml)<br>Stylo pré-rempli PEN (3 ml) |
| | Analogues de l'insuline d'action longue | Glargine (Lantus)<br>Detemir (Levemir) | 4h → 20-24h | Stylo pré-rempli SOLOSTAR (3 ml)<br>Stylo pré-rempli FLEXPEN (3 ml) |
| MELANGES FIXES RAPIDES + LENTES | Humalog + Humalog protaminée | Humalog Mix 25*<br>Humalog Mix 50* | 20′ → 16 h | Stylo pré-rempli KWICK PEN (3 ml)<br>Stylo pré-rempli KWICK PEN (3 ml) |
| | Aspart + Aspart protaminée | Novo Mix 30*<br>Novo Mix 50*<br>Novo Mix 70* | | Stylo pré-rempli FLEXPEN (3 ml)<br>Stylo pré-rempli FLEXPEN (3 ml)<br>Stylo pré-rempli FLEXPEN (3 ml) |

***Pourcentage d'analogue rapide dans la solution insulinique**

# Les règles de base

- **La mémoire (hyper) glycémique**
  - **Extension de la DCCT (EVIC)**
  - **Extension de l'UKPDS**

**Impact du bon contrôle glycémique sur la prévention des événements cardiovasculaires EVIDENT mais RETARDE**

## Héritage à 20 ans d'un bon contrôle de l'$HbA_1c$

**Suivi médian 8,5 ans après la phase randomisée**

| | | 1997 | 2007 |
|---|---|---|---|
| Infarctus du myocarde fatal et non fatal + Mort subite | RR<br>*p* | 16%<br>0,052 | 15%<br>0,014 |
| Décès toutes causes | RR<br>*p* | 6%<br>0,44 | 13%<br>0,007 |

RRR = Réduction du Risque Relatif, *p* = Log Rank

**UKPDS 80. N Engl J Med 2008;359:1577-89.**

## Définition du haut risque cardiovasculaire chez le diabétique de type 2 (âge < 80 ans)

- **Prévention cardiovasculaire secondaire**,

***ou***

- **Atteinte rénale** (protéinurie > 0,3 g/24 h ou clairance < 60 ml/mn

***ou***

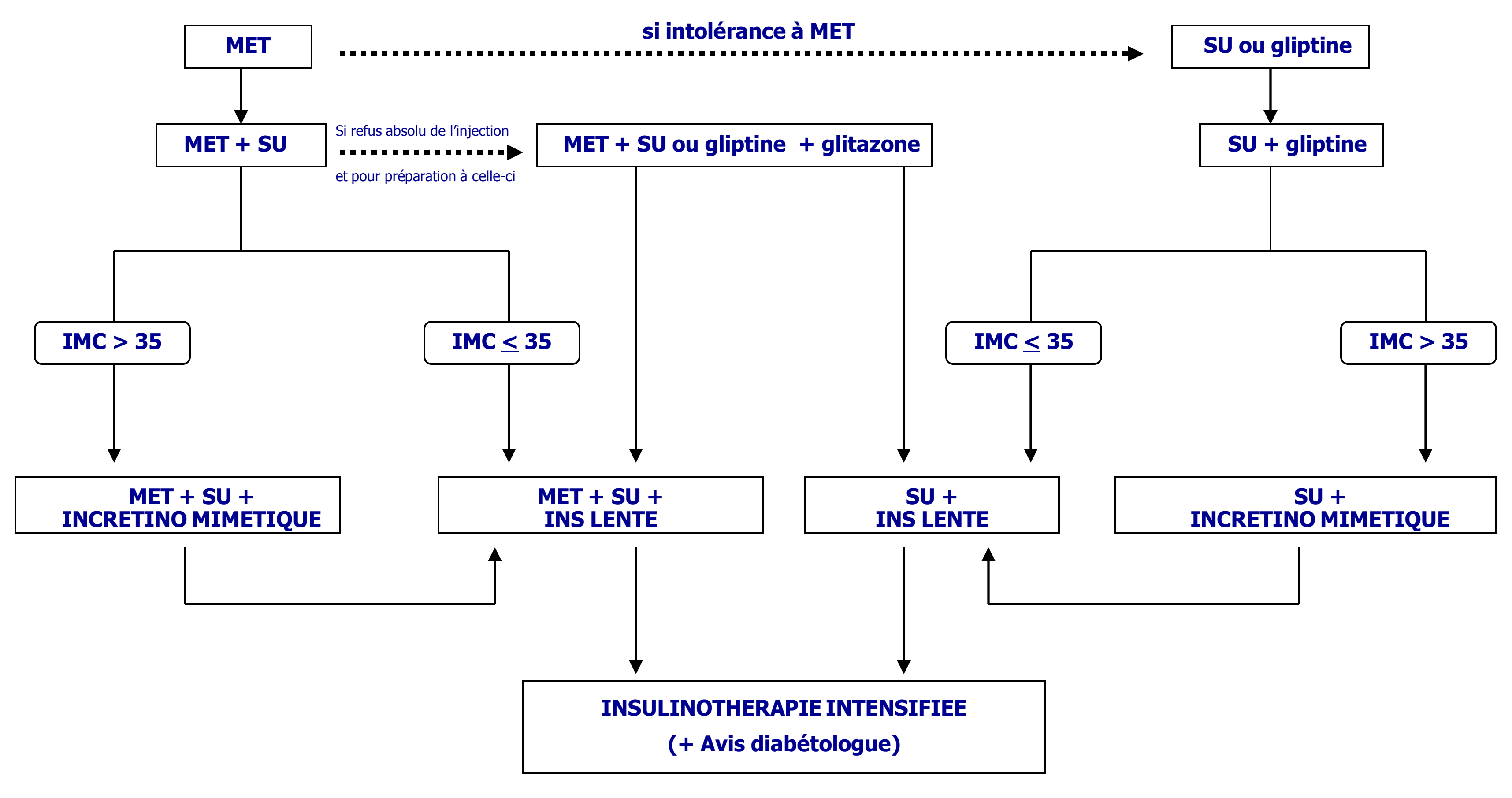
- **Diabète > 10 ans et/ou au moins 2 des facteurs suivants de risque cardiovasculaire suivants** :

  - Age > 50 ans chez l'homme ou > 60 ans chez la femme
  - Antécédents familiaux d'AVC constitué avant 45 ans
  - Antécédentde maladie coronaire précoce à forme d'IDM ou de mort subite avant 55 ans chez le père ou un parent du 1er degré de sexe masculin ou avant 65 ans chez la mère ou un parent du 1er degré de sexe féminin
  - Tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans
  - Hypertension artérielle permanente, traitée ou non traitée
  - HDL cholestérol < 0,40 g/l quel que soit le sexe
  - Microalbuminurie : 30 à 300 mg/l
  - Facteur protecteur : HDL cholestérol > 0,60 g/l : soustraire alors «1 risque» au score de niveau de risque

# Escalade thérapeutique chez le diabétique à faible risque cardiovasculaire

**PATIENTS < 80 ans + DIABETE < 10 ans et/ou moins de 2 FRCV**

**Objectif HbA1c ≤ 6,5 %**

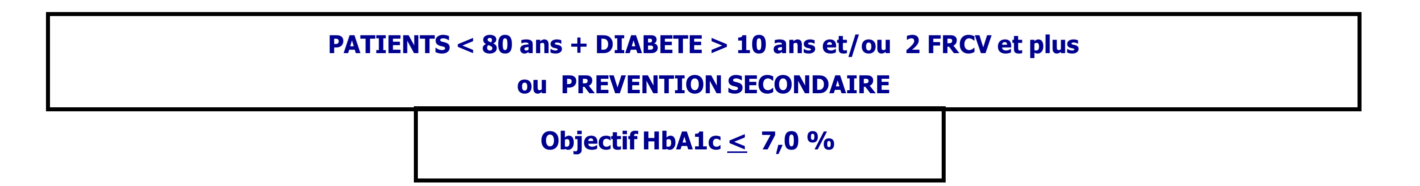



**MET** : Metformine

**SU** : Sulfamide

**Gliptine** : Inhibiteur DPP IV

# Escalade thérapeutique chez le diabétique à haut risque cardiovasculaire




MET

si intolérance à MET

Gliptine ou IAG

MET + Gliptine

Gliptine + IAG

IMC > 35

IMC ≤ 35

IMC ≤ 35

IMC > 35

MET + Gliptine + INCRETINO MIMETIQUE

MET + Gliptine + INS LENTE

IAG + Gliptine + INS LENTE

IAG + Giptine + INCRETINO MIMETIQUE

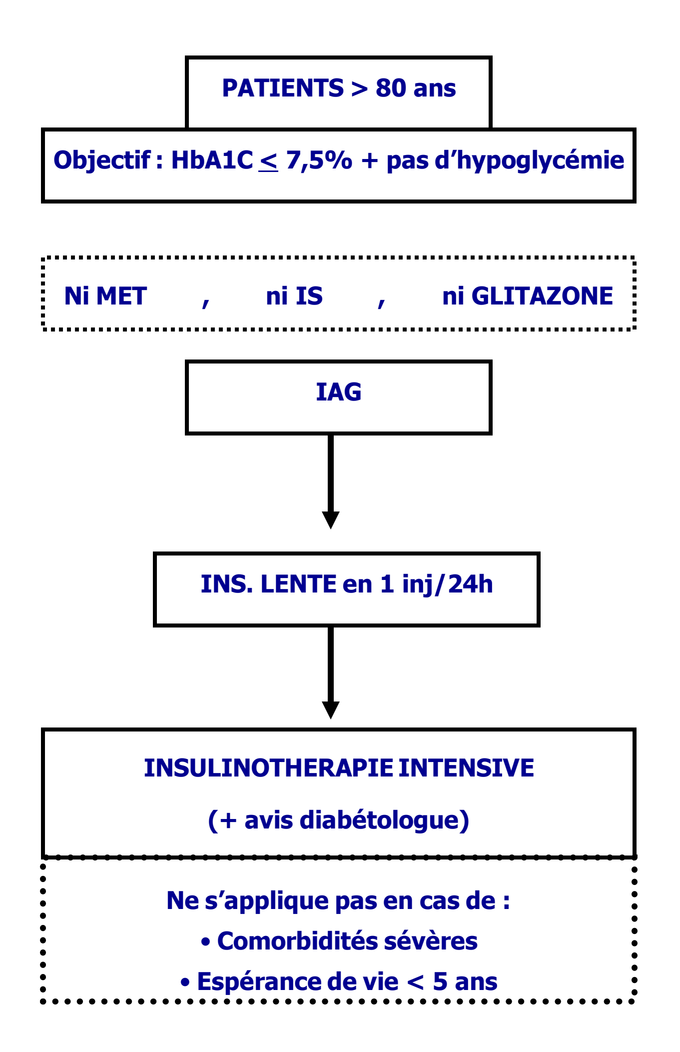
INSULINOTHERAPIE INTENSIFIEE
(+ Avis diabétologue)

**MET** : Metformine

**Gliptine** : Inhibiteur DPP IV (sitagliptine ou vildagliptine)

**IAG** : Inhibiteur de l'alphaglucosidase (acarbose)

# Escalade thérapeutique chez le diabétique âgé




I.A.G. : Inhibiteur des alpha-glucosidases (Acarbose)

# Les règles de base

- **Evaluation et réévaluation annuelles**

- **La stratification de la population diabétique**
  **- Définition du haut risque cardiovasculaire**

- **L'éducation thérapeutique du patient :**
  **une constante tout au long de la prise en charge**

# Stratégie globale et pratique de prise en charge du diabète de type 2 (âge < 80 ans)

| | |
|---|---|
| EVALUATION INITIALE<br>et/ou<br>REEVALUATION ANNUELLE | Diagnostic éducatif<br>Evaluation du niveau<br>de risque cardiovasculaire |
| DEFINITION<br>et/ou<br>REDEFINITION DES OBJECTIFS | Priorisation des actions<br>Orientation ETP<br>Objectifs lipidiques et glycémiques |

STRATEGIE THERAPEUTIQUE

| Risque cardiovasculaire faible ou modéré | Haut risque cardiovasculaire |
|---|---|
| • T.A. < 130/80 mmHg<br>• LDL-C < 1,0 g/l<br>• HbA1c < 6,5 % | • TA < 130/80 mmHg<br>• LDL < 0,70 g/l<br>• HbA1c < 7,0 %<br>Pas d'hypglycémies |